



HAL
open science

Mesure continue du glucose : ce système a-t-il répondu aux attentes du patient dans la prise en charge de son diabète ?

Anne-Laure Coulon

► To cite this version:

Anne-Laure Coulon. Mesure continue du glucose : ce système a-t-il répondu aux attentes du patient dans la prise en charge de son diabète ?. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00744012

HAL Id: dumas-00744012

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00744012>

Submitted on 22 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

N°

Mesure continue du glucose : ce système a-t-il
répondu aux attentes initiales du patient dans la
prise en charge de son diabète ?

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Anne-Laure COULON

Née le 18/02/1983 à RENNES

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le 28 Septembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Serge HALIMI

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves BENHAMOU, directeur de thèse.

Madame le Docteur Isabelle DEBATY, Co-directrice de thèse.

Monsieur le Professeur Olivier CHABRE.

Madame le Docteur Sandrine FAVRE.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je voudrais remercier les membres du jury de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Monsieur le Professeur Serge HALIMI, Président de thèse,

Merci pour le soutien que vous m'accordez depuis le début de mon internat. J'éprouve une profonde admiration pour toutes les actions que vous menez avec passion en France et à l'étranger, et qui permettent une évolution dans le domaine de la diabétologie et des maladies métaboliques. Merci pour vos visites instructives et pour nous faire partager vos pensées philosophiques, médicales ou non.

Monsieur le Professeur BENHAMOU, Directeur de Thèse,

Merci pour votre soutien et votre aide pour ce travail, pour votre expertise scientifique, mais aussi pour tout ce que vous m'avez appris depuis le début de mon internat. Vous avez influencé mon choix dans cette discipline car votre manière d'exercer la médecine, votre écoute auprès des patients et de l'équipe sont pour moi exemplaires.

Madame le Docteur Isabelle DEBATY, Co-directrice de thèse,

Merci de m'avoir encadrée dans ce travail et pour ta vision si humaine de la Diabétologie. J'ai énormément appris en t'accompagnant lors de ces consultations. Tu es un véritable guide pour les patients que tu suis et pour tous les jeunes médecins comme moi.

Monsieur le Professeur Olivier Chabre,

Merci pour votre sens pédagogique et le temps consacré à former tous les jeunes externes et internes. J'apprends énormément en exerçant chaque jour à vos côtés et suis ravie de continuer à travailler dans votre service. Les patients que vous suivez vous adorent et je comprends maintenant pourquoi !

Madame le Docteur Sandrine Favre,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai exercé mes premiers pas en Diabétologie dans ton service et ai été conquise ! Je n'oublierai jamais la bonne ambiance et la motivation qui régnaient au sein de l'équipe, en grande partie grâce à ton dynamisme, tes compétences et tes convictions.

MERCI PATRONS !!!!

A Marine, merci pour tous tes conseils, tes anecdotes et tes histoires rigolotes, tes petits chocolats ou nougats quand on a besoin de réconfort. J'ai de la chance de t'avoir eue comme chef de clinique et ai

beaucoup appris à tes côtés. Je te souhaite de continuer à exercer avec passion ta discipline et de profiter de la vie au quotidien avec ta famille. Tu as mis la barre très haute...

A Marie-Aude, future heureuse maman et grande endocrinologue, j'espère avoir l'occasion de continuer à travailler avec toi.

Merci à Claire, Sandra, Hélène : la vie aux Ecrins est plus belle avec le sourire !

Merci à toute l'équipe paramédicale des Ecrins, à nos petits déjeuners partagés le weekend et tous les autres bons moments. A la solidarité qui existe dans l'équipe pour se soutenir dans les moments plus difficiles.

Merci à tous les médecins qui m'ont formée au CHU de Grenoble depuis le début de mon internat : l'équipe de Néphrologie (en particulier Paolo et Rachel), l'équipe de médecine interne du CHU et de la Clinique mutualiste, Nicole, Pascale et toutes les Sages femmes de PMA, Nelly, Marie et tous les autres médecins qui m'ont formée en Diabétologie et en Endocrinologie.

Merci à tous les internes avec qui j'ai travaillé et qui ont égayé mon quotidien : Benoit, Nadège, Nathalie, Myriam, Nora, Saadia, Aurélie, Cécile, Lucie, Anne-Laure, Fabien, Pierre, Marie-Aude, Claire, Sandra, Hélène.

A ma famille,

Merci à mes parents de nous soutenir et nous supporter moi et mes sœurs à chaque moment important de notre vie. Vous m'avez donné l'envie d'apprendre, de prendre soin de l'autre.

Merci à Karine et Florence, pour vos conseils de grande sœur et pour notre complicité.

Merci à Aurélie, Fred que j'aime comme ma fratrie, à Brigitte pour ton dynamisme et ton soutien.

Merci à Adam, Ruben et au (à la) futur(e) pour apporter du bonheur et du soleil à toute la famille.

A Mamie, Pépé, Mémé, Hubert et Isabelle : je vous témoigne toute mon affection et l'expression « loin des yeux loin du cœur » ne s'applique pas pour vous.

A Maurice et Marie-Françoise, Anne-Cécile et Julien, Maelys, Nolan et mon petit Ewen : vous m'avez accueillie chaleureusement dans votre famille et je suis heureuse de partager ce moment avec vous tous.

A mes amis d'enfance et à ceux que j'ai eu la chance de croiser sur mon chemin. Aux bébés venus et à venir.

A Anita, Tite Anne-Laure, Marina, Marianne, Sandra, Amandine... A tous ces moments forts passés ensemble : rires ou larmes...et à tous ceux qui restent à vivre.

A Anelor, nos pauses café-coloc interminables avec Marina. La mezzanine t'attend !

A Pierre et Aude, Alix et Axelle : bon vent à Annecy !

A Anne, Camille et Salomé, bon vent à Lorient !

A Aline et Olivier (et Berlioz !) pour nos soirées studieuses quiches-pizzas à Rennes.

A Yvo, merci de m'avoir fait découvrir Grenoble et ses alentours.

A toute ma nouvelle famille Grenobloise que j'ai rencontrée depuis mes premiers pas d'interne : la vie de coloc inoubliable avec Charlotte, « les footingthérapies » avec Math à la Bastille, les rêves de Raphou, les collants Mammout de Gautier, le beau parler de Martin, les apéros chez Nancy et Xav avec la ch'tite Fanny, la voix de Laure et les films spéléo de Mathilde, les rendez-vous footing manqués de Charline, les sorties voile avec Yvo et Anne-Claire, les soirées Bobines avec Cécile, Paul, Elise, Steeve... A tous nos bons moments partagés les six premiers mois à l'internat, les sorties montagne, les soirées déguisées. On rejoindra les futurs Lillois au carnaval de Dunkerque et les Annéciens pour des soirées au bord du lac.

Merci à Fanny de m'avoir aidée dans les statistiques et à Thomas pour les futures soirées home cinéma chez toi.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cité mais qui comptent aussi pour moi.

A JB, mon rayon de soleil. Merci de m'avoir soutenue et supportée à tout moment, de m'avoir formée dans l'utilisation de tous ces logiciels qui m'étaient obscurs (excel, R). La vida es tan hermosa a tu lado. A tous nos rêves et nos projets, à notre amour.

MERCI A TOUS !

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
2011 - 2012

NOM	PRENOM	INTITULE DE LA DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie – réanimation
ARVIEUX- BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie, radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique, Médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophthalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du développement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie

DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et Médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et Médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Éric	Nutrition
FRANÇOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé, prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique et reconstructrice et esthétique
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie – réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile

PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Émile	ORL
RIGHINI	Christian	ORL
ROMANET	Jean-Paul	Ophthalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	ORL
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carminé	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie

Maîtres de conférence des Universités – Praticiens Hospitaliers
2011 - 2012

NOM	PRENOM	INTITULE DE LA DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Biologie et pathologie de la cellule
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Parasitologie
BRIOT	Raphaël	Cancérologie et hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie, transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-Virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Liste des abréviations :

AGIR : Association Grenobloise pour les Insuffisants Respiratoires

ASG : Auto Surveillance Glycémique

AUC : *Area Under the Curve* (Aire sous la courbe)

CNEDIMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

DCCT : *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée

HTA : Hypertension artérielle

JDRF : *Juvenile Diabetes Research Foundation*

MCG : Mesure continue du Glucose

EVADIAC : Evaluation dans le Diabète des Implants Actifs

MDI : *Multi Daily Injections*

Sommaire

I.	RESUME.....	13
II.	INTRODUCTION.....	15
	1. Effet sur l'HbA1c et sur la variabilité glycémique.....	16
	2. Effet sur la prévention des hypoglycémies.....	17
	3. Mesure de la qualité de vie sous MCG et du service rendu au patient :.....	17
	4. Pour quelle population?	18
III.	PATIENTS ET METHODES	20
A.	Schéma de l'étude.....	20
B.	Patients.....	20
C.	Critères d'inclusion et modalités de suivi.....	20
D.	Lieu du suivi	22
E.	Matériel Utilisé.....	22
F.	Recueil de données.....	23
	1. Recueil rétrospectif :	23
	2. Recueil Prospectif :	23
G.	Critères d'Evaluation	23
	1. Première partie : analyse descriptive de l'activité « Mesure continue du Glucose ».	23
	2. Deuxième partie : Suivi rétrospectif et prospectif : Analyse de l'impact de ce système sur les patients.....	24
H.	Analyse statistique	25
IV.	RESULTATS.....	26
A.	Analyse descriptive de l'activité « Mesure Continue du Glucose » au CHU de Grenoble.....	26
	1. Caractéristiques de la population :.....	26
	2. Indications de la pose du système (Figure 1) :.....	26
	3. Utilisation des alertes et des fonctions de la pompe.....	27
	4. Taux de poursuite du système.....	28
	5. Temps moyen d'utilisation :.....	30
	6. Difficultés techniques rencontrées lors de la pose du système :.....	31
	7. Coût du système et financement :	32
B.	Analyse de l'impact de ce système sur les patients.....	33
	1. Analyse du service rendu au patient en fonction de ses attentes initiales.....	33
	2. Modification du comportement des patients (figure 2)°.....	37

3.	Contrôle métabolique :.....	38
4.	Prévention des Hypoglycémies :	42
V.	Discussion	46
A.	Analyse descriptive de l'activité Mesure Continue du Glucose au CHU de Grenoble	46
1.	Caractéristiques des patients suivis :.....	46
2.	Suivi des patients.....	46
3.	Temps d'utilisation et pourcentage d'abandon.....	47
4.	Coût et financement du système.....	47
B.	Impact du système sur les patients.....	48
1.	Analyse du service rendu en fonction des attentes initiales	48
2.	Modifications du comportement du patient	49
3.	Prévention des hypoglycémies.....	49
4.	Contrôle métabolique.....	50
5.	Perspectives	51
VI.	Conclusion	52
VII.	Annexe.....	54
A.	Questionnaire de suivi après la pose du moniteur en continu du glucose interstitiel.....	54
B.	Description du dispositif.....	56
C.	Logiciel Care Link Professionnel.....	57
D.	Comparaison des capteurs et des transmetteurs.....	58
E.	Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator) ³⁸	60
VIII.	Bibliographie	62

I. RESUME

La mesure en continu du glucose (MCG) avec affichage en temps réel a déjà prouvé son efficacité sur l'équilibre métabolique en diminuant l'HbA1c et la variabilité glycémique sans augmenter le nombre d'hypoglycémies. L'objectif principal de cette étude monocentrique, rétrospective et prospective, est d'évaluer les attentes initiales des patients équipés d'un capteur et d'analyser le service rendu à partir d'un questionnaire. Les objectifs secondaires sont d'étudier après trois mois d'utilisation, les changements de comportements du patient et les conséquences métaboliques (HbA1c), ainsi que le nombre d'hypoglycémies sévères avec l'utilisation de l'arrêt automatique de la pompe.

Entre avril 2009 et juillet 2012, au CHU de Grenoble, 35 patients adultes diabétiques de type 1, sous pompe à insuline externe pour 33 d'entre eux, avec une HbA1c initiale moyenne de $8,1 \pm 1,4\%$, ont été équipés de capteurs. On observe une satisfaction prédominante sur la prévention des hypoglycémies (100% des patients) puis sur le contrôle des hyperglycémies (88%). 51% des patients ont abandonné le système, lié en grande partie à l'anxiété générée par les alertes et aux difficultés techniques. Après 3 mois d'utilisation, le nombre moyen de bolus par jour a augmenté de 56% ($p = 0,06$) le temps d'arrêt temporaire moyen de la pompe a également augmenté de 34% ($p = 0,09$). La baisse moyenne de l'HbA1c observée à 3 mois est de 0,31% ($n = 23$) et de 1,15% pour les patients ayant une HbA1c > 9%. Sur les 17 patients équipés de l'arrêt automatique de pompe, aucun n'a eu d'hypoglycémie sévère. Ce système est donc une aide pour le patient s'il est associé à un programme d'éducation thérapeutique spécifique.

Mots Clés : Mesure continue du glucose, Diabète type 1, Satisfaction du patient, Hypoglycémie, arrêt automatique de pompe, HbA1c.

ABSTRACT

Continuous glucose monitoring proved its effectiveness in reducing HbA1c and glycemic variability without increasing hypoglycemia number. The main objective of this single-center retrospective and prospective study is to assess the initial expectations of patients equipped with a sensor and analyze this service from a questionnaire. Secondary objectives consist in evaluating after three months of use patient's behavioral changes, metabolic consequences (HbA1c) and severe hypoglycemia number with the use of automated insulin suspension.

Between April 2009 and July 2012, in Grenoble University Hospital, 35 adult patients with type 1 diabetes were equipped of sensors. 33 of them have been treated with continuous subcutaneous insulin infusion, with a mean baseline HbA1c of $8.1 \pm 1.4\%$. The predominant satisfaction is hypoglycemia prevention (100% of patients) and secondarily hyperglycemia control (88%). 51% of patients have dropped out, mostly related to the anxiety generated by alerts and technical difficulties. After 3 months of use the average number of bolus per day increased by 56% ($p = 0.06$). The temporary insulin suspension was also increased by 34% ($p = 0.09$). The mean decrease in HbA1c observed at 3 months was 0.31% ($n = 23$) and 1.15% for patients with HbA1c $> 9\%$. None of the 17 patients fitted with automated insulin suspension had severe hypoglycemia. Therefore, this system can help the patient when it is associated with a specific therapeutic education program.

Keywords: Continuous glucose monitoring, Type 1 diabetes, Patient satisfaction, Hypoglycemia, Automated insulin suspension, HbA1c.

II. INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'insuline et dans l'attente d'un « pancréas artificiel », guider le patient dans la gestion de son insulinothérapie est un défi quotidien pour le soignant. L'équilibre métabolique optimal ($HbA1c < 7\%$) a prouvé son bénéfice dans la prévention des complications micro et macro angiopathiques avec l'étude DCCT¹. Cet équilibre s'obtient au prix d'une auto-surveillance glycémique fréquente (au minimum 4 fois par jour), accompagnée d'une prise en charge éducative. La mesure continue du glucose est donc apparue comme une suite logique dans les outils d'aide à la gestion du traitement. Elle a été utilisée dès 1999² au départ pour de courtes durées exploitées de manière rétrospective (« holter glycémique ») afin d'observer le profil glycémique dans le milieu de vie du patient. Cet outil s'est ensuite développé pour afficher en temps réel la glycémie interstitielle afin que le patient puisse réagir à la fois aux alarmes hypo/hyper glycémiques, aux alertes prédictives ou face à l'écran affichant les tendances. Le patient va donc intégrer de nouveaux paramètres pour prendre des décisions thérapeutiques, avec l'aide du diabétologue.

DESCRIPTION DU SYSTEME³

Le dispositif CGM est toujours constitué de trois parties (Figure 14) : un capteur, un transmetteur (ou émetteur) et un récepteur. Le capteur (ou électrode ou Sensor) est placé dans le tissu sous-cutané grâce à un inserteur. Cette électrode est recouverte d'une enzyme, la glucose oxydase qui produit un courant proportionnel à la concentration de glucose (figure 13).

Le transmetteur envoie ces données par télémetrie à un moniteur (ou récepteur). Ce dernier peut être une pompe ou un lecteur de glycémie interstitielle ou un moniteur indépendant. Les mesures sont transmises toutes les cinq minutes, parfois toutes les minutes. Une glycémie capillaire d'étalonnage doit être réalisée au minimum toutes les 12 heures, le plus souvent trois fois par jour pour diminuer le décalage de valeur entre la glycémie interstitielle et la glycémie capillaire^{4 5}. Il existe un retard de 4 à 15 minutes par rapport à la glycémie veineuse et les patients doivent en être informés. De même, la glycémie d'étalonnage (pour les systèmes Medtronic) doit être réalisée en dehors de toute variation glycémique sinon cet écart s'amplifie. Les glycémies sont gardées en mémoire dans le moniteur. Celle-ci varie de 30 jours à quatre mois selon l'appareil. Les données sont ensuite analysées par le soignant avec le patient grâce à différents types de logiciels selon le

fabriquant. Les moniteurs possèdent différentes alarmes optionnelles qui s'activent si la glycémie ou la vitesse d'augmentation ou de baisse des glycémies dépassent le seuil paramétré. Il existe également des alarmes prédictives indiquant la survenue prochaine d'une hypo ou une hyperglycémie. Actuellement, trois industriels fabriquent ces systèmes (Tableau 6) : Medtronic (Capteurs Sof Sensor® puis Enlite® reliés à la pompe Real Time puis Veo), Abbott (Free Style Navigator®) et DexCom (capteurs Dexsensor® et Dexsensor G4® reliés au moniteur Seven Plus® et Animas Vibe®). La particularité de la pompe Paradigm Véo est le système en boucle fermé permettant un arrêt automatique de la pompe si la glycémie baisse au dessous d'un certain seuil sans action de la part du patient. Cet arrêt est limité à une durée maximum de 120 minutes⁶.

ETAT DES LIEUX DE LA LITTÉRATURE.

1. Effet sur l'HbA1c et sur la variabilité glycémique.

Concernant l'efficacité métabolique, de nombreuses études randomisées ont été réalisées^{7 8}. La première étude parue en 2006 sur 162 patients⁹ a mis en évidence une baisse moyenne de l'HbA1c de 0,6% à 3 mois dans le groupe MCG porté en continu par rapport à une Auto surveillance (ASG) classique. L'ASAPS Trial parue en 2009¹⁰ retrouve également sur 3 mois une baisse de 0,43%. Sur une période de 6 mois, une des plus grandes études parue est l'étude JDRF¹¹ (n = 322) qui retrouve une baisse de 0,5% de l'HbA1c uniquement chez les plus de 25 ans (pas de différence chez les 15-24 ans). Les autres études réalisées sur 6 mois retrouvent des résultats variables de -0,27%¹² à -1,21%¹³ (dans cette étude étaient comparés pompe + MCG versus ASG + MDI (*Multi Daily Injections*) ce qui explique les résultats aussi importants alors que les autres études comparaient Pompe + MCG versus Pompe + ASG ou MDI + MCG). Ces résultats sont obtenus pour une observance supérieure à 40% du temps. L'étude STAR 3¹⁴ (n = 485) et l'étude française EVADIAC¹⁵ (n = 257) ont, elles, un recul de douze mois. Cette dernière a comparé deux approches : une utilisation libre de la MCG par le patient (groupe 1) et une prescription limitée, guidée par le médecin (groupe 2) pour des patients traités par pompe ou sous multi-injections. On observe dans les deux cas par rapport au groupe contrôle une baisse de l'HbA1c de 0,52% et 0,47% respectivement. L'efficacité sur le contrôle métabolique est plus importante chez les patients utilisant la pompe. Le nombre de capteurs consommés était inférieur dans le groupe 2.

Par ailleurs, l'HbA1c ne peut être à lui seul le marqueur de l'équilibre métabolique puisqu'il a été suggéré que les excursions hyperglycémiques sont des variables indépendantes du risque de complication microangiopathique¹⁶. L'étude JDRF¹¹ et la *Real Trend Study*¹⁷ (n = 132) démontrent qu'il existe une augmentation significative du temps passé dans les objectifs glycémiques avec une diminution du temps passé en hyperglycémie. Les variables utilisées étaient la déviation standard journalière et l'indice MAGE (*Mean Amplitude Of Glucose Excursion*).

2. Effet sur la prévention des hypoglycémies.

Les études précédemment citées^{11 10 17 15} ont démontré un bénéfice métabolique sans augmentation du nombre d'hypoglycémies par rapport au groupe contrôle. L'étude de Battelino¹² menée en 2011 sur 6 mois (n = 120, patients ayant une HbA1c initiale < 7,5%) a même observé une réduction de 50% du nombre d'hypoglycémies < 63mg/dl avec parallèlement une baisse de l'HbA1C de 0,27%. L'étude prospective de Choudary¹⁸ (n = 31) démontre que l'arrêt automatique de la pompe Paradigm Véo permet de diminuer le nombre d'hypoglycémies nocturnes. Trois travaux ont montré^{6 18 19} que cette fonction n'entraînait aucun risque d'acidocétose diabétique ni de rebond hyperglycémique. Aucune grande étude randomisée n'a pour le moment comme critère principal la prévention des hypoglycémies sévères. Une étude parue en 2009²⁰ sur 16 patients faisant des hypoglycémies sévères et ayant testé la MCG pendant 2 mois a montré une baisse significative du nombre d'hypoglycémies sévères et du nombre d'hypoglycémies < 3mmol/l. De même, aucune publication n'a été faite sur l'impact de la MCG sur les patients présentant des hypoglycémies non ressenties.

3. Mesure de la qualité de vie sous MCG et du service rendu au patient :

A partir de l'étude JDRF²¹, un questionnaire de 44 items a été remis au patient avec une cotation de 1 à 5 concernant la gestion du diabète au quotidien, les relations avec l'entourage, la famille puis des questions ouvertes ont été émises sur les meilleurs aspects et les inconvénients en fonction de la classe d'âge. On retrouve une absence d'altération de la qualité de vie sous MCG. Les bénéfices sont moins marqués chez les plus jeunes et plus importants en cas d'utilisation fréquente (au moins 6 jours sur 7). Dans l'étude de Rubin²², on ne retrouve pas d'amélioration de la qualité de vie sous MCG par rapport à l'ASG. Dans l'étude de Cemeroglu²³ (n = 43) basé sur un questionnaire de 13 items, tous les patients ont souhaité poursuivre le système avec une prédominance de réponses positives :

prévention de l'anxiété vis-à-vis des hypoglycémies (88%), meilleure gestion du diabète (81%), amélioration globale de la qualité de vie (78%). Les inconvénients les plus importants étaient l'irritation cutanée au point d'insertion (43%), la gêne des alarmes et l'encombrement lié au capteur (22%). Une étude plus récente publiée en juin 2012 par Markovitz²⁴ compare les caractères psychologiques des enfants, des adultes et des parents des enfants inclus dans l'étude JDRF. On remarque que les enfants et leurs parents ont plus d'anxiété avec la MCG par rapport au groupe contrôle contrairement au groupe adulte pour lequel la MCG a un impact positif sur le stress. Les parents du groupe MCG ont également plus de dépressions rapportées. L'impact psychologique paraît donc contrasté dans ces études avec à la fois une anxiété liée à la nécessité d'être toujours réactif face aux données apportées par le capteur et une sérénité vis-à-vis du risque de dérives glycémiques (hypo ou hyper) par la possibilité de contrôler les tendances.

4. Pour quelle population?

La majorité de ces études ont démontré l'intérêt de ce système chez les patients diabétiques de type 1 adultes, adolescents ou enfants. Au cours de la grossesse, aucune étude n'a pour le moment analysé les effets d'une utilisation au long cours avec lecture en temps réel de la glycémie interstitielle. L'étude de Murphy²⁵ a démontré que l'utilisation intermittente sous forme de holter glycémique (avec analyse rétrospective des courbes) toutes les 4 à 6 semaines permettait une diminution de la macrosomie fœtale. Dans le diabète gestationnel, l'équipe de Chen²⁶ a démontré que le port d'un holter glycémique pendant 72h avait un effet bénéfique grâce à son rôle éducatif (période d'hyperglycémies non détectées par mesures simples ou au contraire épisodes d'hypoglycémies nocturnes chez les patients traités par insuline) chez les patientes traitées par règles hygiéno-diététiques seuls ou avec insuline. Deux autres études de faible échantillon^{27 28} ont démontré l'intérêt de la MCG pendant 72h pour les patientes diabétiques de type 1²⁷ et pour les diabètes gestationnels²⁸. Chez les patients diabétiques de type 2, une étude randomisée publiée en 2012²⁹ montre que le port intermittent de la MCG pendant 3 mois (2 semaines avec puis une semaine d'arrêt) permet une baisse de l'HbA1c à un an de 0,8% par rapport au groupe contrôle chez des patients diabétiques de type 2 sans insuline au moment des repas. Cette amélioration n'est pas liée à une intensification des traitements. Ce système apparaîtrait donc comme un bon outil de motivation permettant un changement de comportement des patients.

Au vu de cette littérature, l'HAS a commandé une étude randomisée multicentrique qui démarrera fin 2012 pour évaluer si la CGM peut justifier d'un remboursement auprès de la caisse d'assurance maladie. Les patients éligibles pour cette étude sont :

« - Les patients diabétiques de type 1

- Et ayant bénéficié d'un traitement optimisé par pompe depuis plus de 6 mois

- Et ayant bénéficié d'un renforcement thérapeutique durant les dernières années

- Et ayant bénéficié d'un dépistage des fluctuations de la glycémie par holter et d'une optimisation de la programmation de la pompe en fonction des résultats depuis plus de 3 mois.

- Et répondant à un ou plusieurs des critères suivants :

- Une HbA1c > 8% à tous les contrôles durant les 6 derniers mois et au moins à deux reprises.
- Au moins une hypoglycémie sévère (ayant nécessité le recours d'un tiers) ou coma les 6 derniers mois.
- Au moins en moyenne 4 hypoglycémies modérées (seuil < 0,7g/L) par semaine depuis 6 mois. »

BUT DE NOTRE ETUDE

Le consensus d'experts de la société Francophone du Diabète considère que « le succès de la MCG est conditionné par la sélection du patient, sa formation et son suivi. ». Depuis 2009, des patients suivis au CHU de Grenoble ont bénéficié de la pose d'une MCG. Ce système étant pour le moment non remboursé, le nombre de patients recruté reste limité et la décision de la pose d'un capteur est prise par le médecin en accord avec le patient. Les indications sont différentes pour chacun et dépendent de l'histoire de leur diabète et de leur vécu face aux différents essais de traitement. L'objectif de cette étude est d'évaluer, trois ans après le début de cette activité, si ce système a répondu aux attentes initiales du patient. Les objectifs secondaires sont d'analyser l'impact sur les changements de comportements du patient, les paramètres métaboliques (HbA1c, variation glycémique) et sur la prévention des hypoglycémies sévères. L'autre partie de cette étude est d'évaluer cette activité au sein de notre centre afin de la comparer aux règles de bonnes pratiques : profil de patient recruté, temps d'utilisation, taux d'abandon du système, modalités de suivi, de coût et de financement.

III. PATIENTS ET METHODES

A. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, descriptive. La première partie de l'étude (analyse de l'activité) ainsi qu'une partie de l'analyse de l'impact sont rétrospectifs. La deuxième partie qui concerne l'analyse des modifications de comportements et de l'utilisation de la fonction arrêt automatique de la pompe est une étude prospective.

B. Patients

L'étude rétrospective a porté sur l'ensemble des patients équipés d'un système de mesure en continu de la glycémie interstitielle. Trente-cinq patients ont été équipés entre avril 2009 et juillet 2012.

L'étude prospective a porté sur les patients suivis en consultation et équipés d'un capteur entre Octobre 2011 et juin 2012. Ce suivi a porté sur sept patients.

C. Critères d'inclusion et modalités de suivi.

Tous les patients diabétiques équipés d'un système de mesure en continu de la glycémie interstitielle couplé à une pompe à insuline externe ou sous insulinothérapie par multi-injections. Ne sont pas inclus les patients équipés d'un capteur à visée Holter glycémique avec analyse rétrospective.

Schéma de suivi :

- Consultation avant la mise en place du capteur.

Le patient évoque avec le diabétologue les difficultés actuelles dans la gestion de son diabète (HbA1c non contrôlée malgré des efforts dans la gestion de sa pompe, peur des hypoglycémies non ressenties, difficulté à obtenir un équilibre métabolique alors qu'un projet de grossesse est en cours..). Le soignant recueille les attentes du patient face à ce système. Le fonctionnement de la MCG

est expliqué au patient et le soignant évoque les objectifs attendus avec ce système (être plus actif sur les dérives hyperglycémiques, baisser le seuil de perception des hypoglycémies...).

- Consultation de mise en place du système : Celle-ci a deux objectifs :
 1. Préparer le patient à l'utilisation de la MCG dans sa vie quotidienne. Les compétences se déclinent en termes de savoir, savoir faire, et savoir être
 - Etre capable de mettre en place le capteur
 - Savoir répondre aux alarmes de fonctionnement
 - Connaitre les principales caractéristiques fonctionnelles du système (durée de vie du capteur...) pour pouvoir s'y adapter (ex : anticipation des horaires de calibration)
 - Savoir comment utiliser le système en cas d'immersion, voyages en avion, sport....
 2. Aider le patient à définir et paramétrer ses alertes personnalisables en fonction de ses priorités.
- Phase d'évaluation de 3 mois avec consultation de suivi intermédiaire à 1 mois et à 3 mois. Celle-ci porte sur :
 - L'utilisation du système : explorations des difficultés (pour essayer de les résoudre)
 - Le ressenti du patient (rapport bénéfices/contraintes) pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le port du capteur.
 - Le comportement du patient vis-à-vis des informations délivrées par le système : le but étant de l'optimiser. Pour cela on l'associe à l'analyse de l'impact des ajustements qu'il a mis en œuvre dans les situations problématiques. Il peut ainsi lui-même discriminer ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas afin d'envisager d'autres façons de gérer. Le médecin est facilitateur d'analyse et met à disposition ses compétences en donnant également son avis sur les tendances globales et les réajustements à envisager.
- Consultation de suivi en moyenne tous les 3 mois en cas de décision de poursuite de la MCG.

D. Lieu du suivi

Service de Diabétologie Endocrinologie du CHU de Grenoble. Les patients ont tous été suivis en ambulatoire en consultation avec le Dr DEBATY ou le professeur BENHAMOU.

E. Matériel Utilisé

-Capteur (Figure 14) :

20 patients ont été équipés d'un Sof Sensor® (Medtronic). Ce système a une durée de vie de six jours avec nécessité de temps d'imprégnation de l'électrode de 20 à 30 minutes avant utilisation.

14 patients ont été équipés du capteur Enlite® (Medtronic). Il a également une durée d'utilisation de 6 jours avec nécessité de temps d'imprégnation de l'électrode moins longue (cinq minutes) avant utilisation.

Trois patients ont été équipés du Free Style Navigator® (Abbott). Parmi ces trois patients, deux ont ensuite été équipés d'une pompe PARADIGM Véo avec capteur Sof Sensor®. La durée de pose de ce système est de cinq jours.

-Transmetteur :

Minilink (Medtronic) : Mesure la glycémie interstitielle toutes les cinq minutes. Il a une portée inférieure à deux mètres. La durée d'enregistrement est limitée à quatorze jours. Une calibration est nécessaire toutes les douze heures en dehors des périodes de fluctuation de glycémies.

Free Style Navigator (Abbott) : Mesure la glycémie toutes les minutes. Il a une portée inférieure à trois mètres. Une glycémie d'étalonnage est nécessaire à 1, 2, 10, 24,72 heures. L'autonomie de l'enregistreur est de trente jours.

-Moniteur :

Pompe PARADIGM Real Time et PARADIGM Véo. La caractéristique de cette dernière est qu'elle possède l'option arrêt automatique de pompe qui se déclenche à partir d'un seuil déterminé à l'avance. L'arrêt est limité au maximum à 120 minutes.

Lecteur de glycémie interstitielle Free style Navigator.

-Logiciels utilisés: CareLink Pro (Paradigm Medtronic) et CoPilot Health Management System (Abbott). Les données du dernier mois sont téléchargées grâce au logiciel et sont analysées lors de la consultation.

F. Recueil de données.

1. Recueil rétrospectif :

-Dossier médical et courriers archivés dans le logiciel « Gulper ».

-Données de la pompe Paradigm et du capteur transmises par le logiciel « CareLink Pro » (Figure 15).

-Questionnaire remis à tous les patients (Annexe A).

2. Recueil Prospectif :

-Suivi des patients en consultation conjointement avec le Dr DEBATY. Téléchargement des données de la pompe (les 15 derniers jours) avant la pose du système. Suivi à un mois et à 3 mois avec questionnaire de suivi remis à chaque consultation.

G. Critères d'Evaluation

1. Première partie : analyse descriptive de l'activité « Mesure continue du Glucose ».

Les critères d'évaluation ont été les suivants :

- Caractéristiques de la population équipée : Age, ancienneté de la maladie et complications liées au diabète, âge de la mise sous pompe à insuline, HbA1c au moment de la pose du capteur. Comparaison de ces critères d'éligibilité aux critères définis par l'étude multicentrique commandée par l'HAS (qui sera débutée fin 2012).
- Indications de la pose du système (à partir des courriers de consultations) réparties selon trois items : Baisse de l'HbA1c, Prévention des hypoglycémies, Grossesse.
- Réglages des alertes et de la pompe. Difficultés techniques rencontrées par les patients.
- Temps moyen d'utilisation et fréquence d'utilisation de la MCG. Analyse des causes d'abandon.
- Etude du coût de ce système et du financement.

2. Deuxième partie : Suivi rétrospectif et prospectif : Analyse de l'impact de ce système sur les patients.

-Critère d'évaluation principal : Analyse à partir d'un questionnaire remis aux patients des attentes initiales liées à la pose de la MCG puis du service rendu au patient sur différents items (Annexe 1). Analyses des commentaires émis par le patient.

-Critères d'évaluation secondaires :

- Modification des comportements des patients avec étude du nombre de Bolus quotidiens, du ratio Basal/Bolus, du temps moyen de l'arrêt temporaire de la pompe avant la pose de la MCG, à un mois et à 3 mois. Données recueillies sur un mois à partir du logiciel CareLink®.
- Etude de l'évolution de l'HbA1c mesurée à T0 (pose du capteur), à un mois et à 3 mois. Mesure effectuée par prise de sang ou par méthode capillaire DCA 2000.
- Etude de la glycémie interstitielle moyenne et de l'écart type de cette glycémie à partir des données du dernier mois recueillis par le logiciel CareLink Pro à un mois et à trois mois.
- Etude de la fonction arrêt automatique de la pompe PARADIGM VEO en cas d'hypoglycémie : nombre et durée des arrêts sur 15 jours le premier mois et le 3^e mois et mesure de l'aire sous la courbe en dessous du seuil 70mg/dl sur les mêmes périodes de temps.

- Etude du nombre d'hypoglycémies sévères l'année précédent la pose puis après la mise en place du système.

H. Analyse statistique

Le recueil de données et les analyses statistiques ont été réalisés à partir du logiciel Excel 2007 et du logiciel de Statistiques R³⁰.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour l'ensemble des variables collectées avec calcul de la moyenne \pm écart-type ou la médiane et les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles lorsque la normalité est rejetée. La normalité de la distribution des valeurs a été analysée par le test de Shapiro-Wilks.

Ces données ont fait l'objet de comparaison de moyennes avec le test W de Wilcoxon pour séries appariées car l'étude est réalisée sur de faibles effectifs. Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées comme significatives, les valeurs entre 0,05 et 0,20 sont notées. Les valeurs $> 0,20$ sont non significatives (NS).

Afin de mesurer la liaison entre deux variables, le coefficient R de Spearman a été utilisé.

La plupart des variables ont été étudiées à partir de faibles effectifs. Ont été exclus les patients pour lesquels des données du logiciel CareLink étaient manquantes ou ne correspondaient pas à la bonne période.

IV. RESULTATS

A. Analyse descriptive de l'activité « Mesure Continue du Glucose » au CHU de Grenoble

1. Caractéristiques de la population :

35 patients adultes ont été équipés d'un système de MCG entre avril 2009 et juillet 2012 avec un ratio Femmes/Hommes = 1,9 et un âge moyen de 37 ± 12 ans.

L'Ancienneté moyenne du diabète parmi les patients est de $21,8 \pm 12,4$ ans. Tous présentent un diabète de type 1. Deux patients parmi les 35 ont un schéma multi injections (MI). Un patient avait d'abord un schéma MI puis a été équipé d'une pompe. Les 32 autres patients sont porteurs d'une pompe à insuline externe. L'ancienneté moyenne de la mise sous pompe est de $5,4 \pm 3,1$ ans. Deux patients ont été équipés d'une pompe et d'un capteur au même moment. (Un des deux patients a abandonné au bout de deux mois le port du capteur en gardant la pompe).

L'HbA1c moyenne est de $8,1\% \pm 1,4$ le jour de la pose du capteur. Les patients sont répartis en 4 groupes selon l'HbA1c initiale :

- Groupe 1 : HbA1c <7% (n=9) : HbA1c moyenne = $6,22\% \pm 0,71$
- Groupe 2 : $7\% < \text{HbA1c} < 8\%$ (n=5) : HbA1c moyenne = $7,6\% \pm 0,3$
- Groupe 3 : $8\% < \text{HbA1c} < 9\%$ (n = 14) : HbA1c moyenne = $8,49\% \pm 0,23$
- Groupe 4 : HbA1c >9% (n=7) : HbA1C moyenne = $10,04 \pm 0,97$

13 patients sur 35 (37,14%) présentent des complications liées au diabète lors de la pose du capteur.

2. Indications de la pose du système (Figure 1) :

Deux diabétologues ont retenu l'indication de la pose de la mesure en continu du Glucose chez ces patients. Le type d'indication a été retrouvé à partir des courriers de consultation recueillis dans le logiciel de l'hôpital(GULPER).

Parmi les 35 patients, 18 souhaitaient améliorer leur équilibre métabolique sans s'exposer à de nombreuses hypoglycémies. La vision des tendances pouvait donc être un moyen de prévenir une dérive « hyper » ou hypoglycémique.

Six patientes débutaient une grossesse et souhaitaient obtenir une stabilité glycémique optimale pendant cette période.

Sept patients avaient pour seul objectif de prévenir les hypoglycémies. La plupart d'entre eux n'avaient plus les signes adrénargiques annonçant une baisse de la glycémie et faisaient des hypoglycémies sévères : les deux objectifs étaient donc de remonter le seuil de perception des hypoglycémies et d'alerter à l'avance d'une menace hypoglycémique (en particulier au travail chez une infirmière au bloc opératoire par exemple) et en cas d'absence de réaction utiliser la fonction arrêt automatique de pompe. Parmi eux, un patient souffrait de crises convulsives à répétition et avait pour but d'éviter d'atteindre le seuil épileptogène.

Enfin, la baisse de l'HbA1c était l'objectif principal de quatre patients qui n'arrivaient pas à obtenir un bon équilibre métabolique malgré la mise sous pompe (Figure 1).

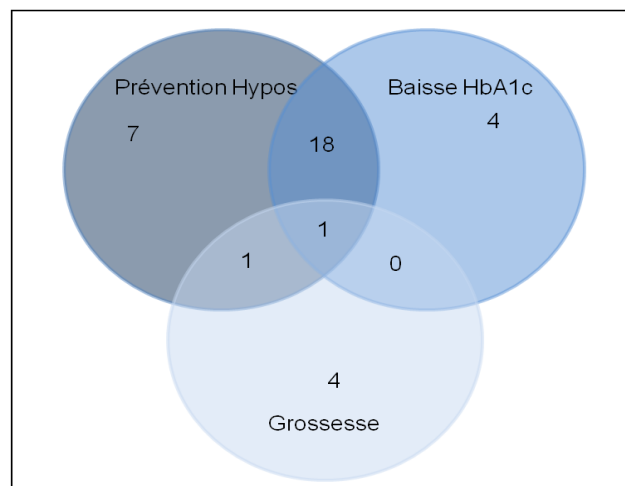


Figure 1 : Indication de la pose de la MCG émise lors de la consultation initiale.

3. Utilisation des alertes et des fonctions de la pompe.

Les données ont été recueillies pour chaque patient **lors de la dernière consultation de suivi**. En général, lors du premier mois, un nombre minimum d'alarmes était activé pour ne pas générer trop d'anxiété chez le patient, puis le réglage était modifié à chaque consultation de suivi en fonction de leurs besoins et de leurs gênes. L'alerte prédictive informe qu'il risque d'apparaître une hypo ou une hyperglycémie en fonction de la glycémie et de la vitesse de descente ou de montée. L'alerte répétée

haute ou basse prévient le patient de la persistance, après un temps déterminé, d'une glycémie interstitielle en dessous ou au dessus du seuil d'hypo ou d'hyperglycémie.

Type d'Alertes	Seuil arrêt hypo	Limite hyper glycémie (mg/dL)	Limite hypoglycémie (mg/dL)	Prédictive hyperglycémie (min)	Prédictive hypoglycémie (min)	Répétée haute (min)	Répétée basse (min)	Vitesse montée (mg/dL/min)	Vitesse descente (mg/dL/min)
Moyenne des réglage	52 ± 8,45	222 ± 42,83	69 ± 11,71	21 ± 6,99	20 ± 6,34	78 ± 49,98	35 ± 18,4	4 ± 1,13	4 ± 1,04
Mediane des réglages	50 [45 ; 60]	230 [180 ; 250]	70 [60 ; 80]	17,5 [15 ; 28,75]	15 [15 ; 23,75]	60 [60 ; 105]	30 [20 ; 60]	4,5 [3,25 ; 5]	4,25 [3,25 ; 5]
Nombre de patients utilisant cette alerte	20	24	28	11	14	23	25	7	11
Pourcentage par rapport au nombre de patients (n=35)	57%	69%	80%	31%	40%	66%	71%	20%	31%

Tableau 1 : Utilisation des alertes après un mois d'utilisation de la MCG. n=35 patients. Moyenne ± Ecart-type et médiane [25è ; 75è percentile].

Les alertes les plus fréquemment utilisées sont les alertes « hypoglycémie » (avec un seuil moyen retrouvé à 69 mg/dl) et en second lieu l'alerte « hyperglycémie » (seuil moyen à 222 mg/dl). L'alerte de vitesse est peu utilisée car le patient peut être informé en visualisant sur son moniteur les flèches de tendance (une flèche vers le haut ou le bas = variation de la glycémie de 20 à 40 mg/dl lors des 20 dernières minutes, deux flèches : variation > 40 mg/dl lors des 20 dernières minutes, cf.

Tableau 1).

En ce qui concerne l'utilisation de **la fonction Assistant Bolus**, 18 patients utilisaient cet outil avant la mise en place de la MCG, 27 patients après (soit une hausse de 33%).

4. Taux de poursuite du système.

Parmi les 35 patients, 17 (49%) ont choisi de garder ce système au long cours. Dix patients l'utilisent depuis plus d'un an déjà. Jusqu'à présent, le dernier patient inclus dans l'étude est équipé depuis

trois mois et le patient le plus anciennement équipé porte le capteur depuis trois ans et quatre mois. Parmi les dix-huit patients ayant arrêté la MCG, la durée moyenne d'utilisation a été de 172 ± 152 jours avec une médiane de 108 jours [56 ; 208] (2 ; 442). [25è ; 75è percentile] (valeur min ; valeur max). Les causes d'arrêts ont été analysées à partir du questionnaire remis au patient (pour 10 patients) et à partir des courriers de consultation (pour 8 patients).

Parmi eux : Une patiente a arrêté au bout d'un mois car elle présentait une pathologie invalidante non liée à son diabète et rendant difficile la gestion des données de son capteur qui lui prenait trop de temps.

Cinq patients n'ont pas supporté le port du capteur à cause d'hématomes au site d'insertion, du décollement du transmetteur lié à l'hypersudation au travail, des difficultés lors de l'insertion du capteur. Ils jugent le système trop contraignant (réveils liés aux alarmes, temps de pose du capteur et gêne lié à la taille du transmetteur sur la peau) par rapport au bénéfice apporté.

Un patient juge ce système trop anxiogène. Un patient n'a pas confiance aux données des glycémies interstitielles (pas de nouveau référentiel possible).

Trois patientes ont été satisfaites de ce système afin d'améliorer l'équilibre métabolique pendant la grossesse mais le jugeaient trop contraignant pour une utilisation au long cours.

Il a été décidé en accord avec le diabétologue, chez trois patients, de ne pas poursuivre le système après une période d'essai de trois mois car il n'y avait pas de modification de comportement vis-à-vis des données fournies par le capteur donc aucune amélioration métabolique attendue avec la poursuite du système.

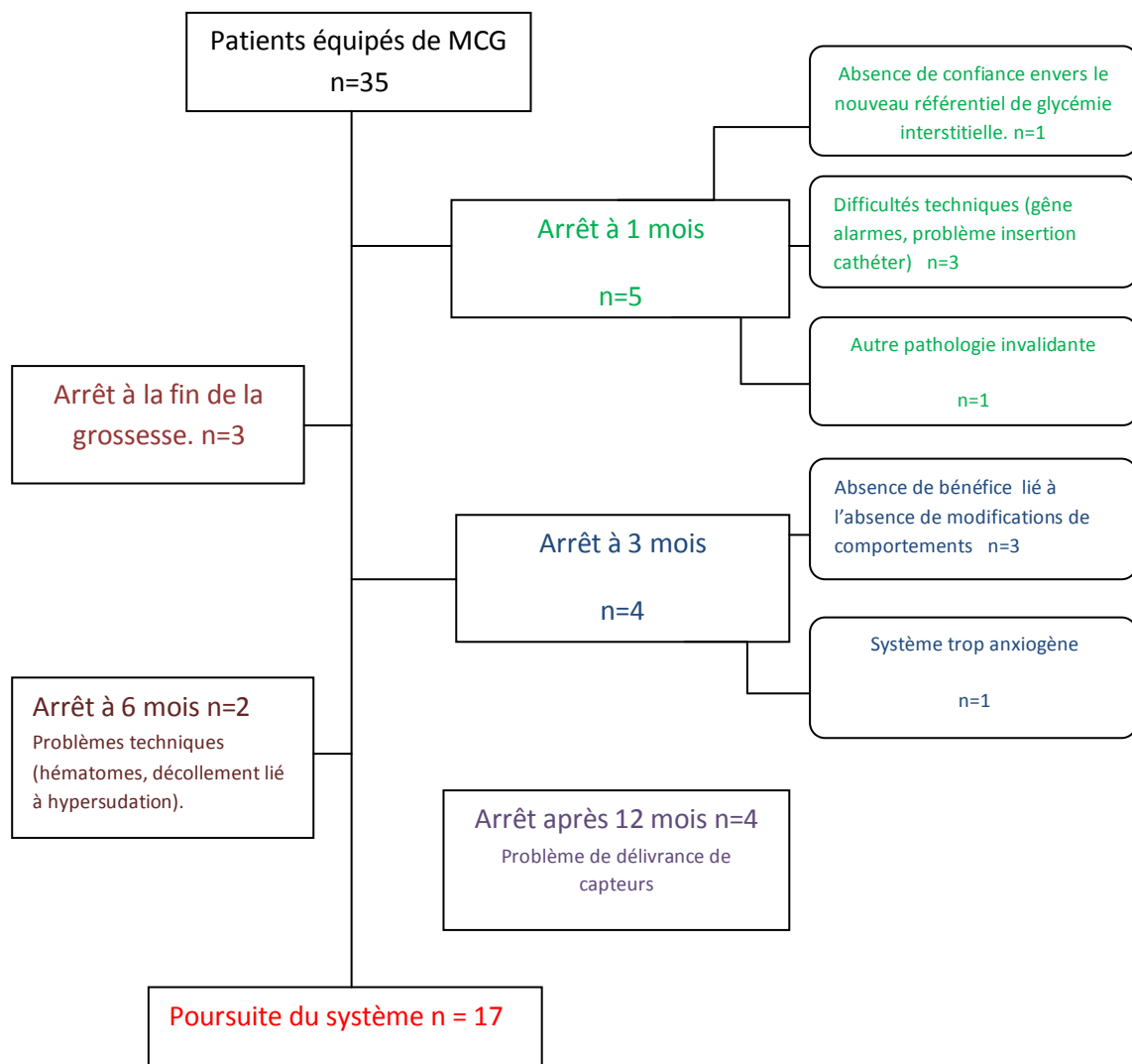


Figure 2 : Organigramme de suivi des patients équipés de la MCG avec causes d'abandon du système.

5. Temps moyen d'utilisation :

Les données ont été recueillies à partir des rapports d'utilisation de la pompe et des données du capteur. Sur les 35 patients, 18 (51%) utilisent le système 100% du temps, 11 (31%) portent le capteur pendant 50% du temps ou moins, et 4 (11%) utilisent ce système entre 50 et 100% du temps. Chez deux patients, les informations ne sont pas disponibles.

Parmi la population ayant rendu le transmetteur (Figure 3) (n=18), 8 l'utilisaient 50% ou moins du temps, 4 entre 50 et 100% du temps et 6 l'ont porté 100% du temps uniquement.

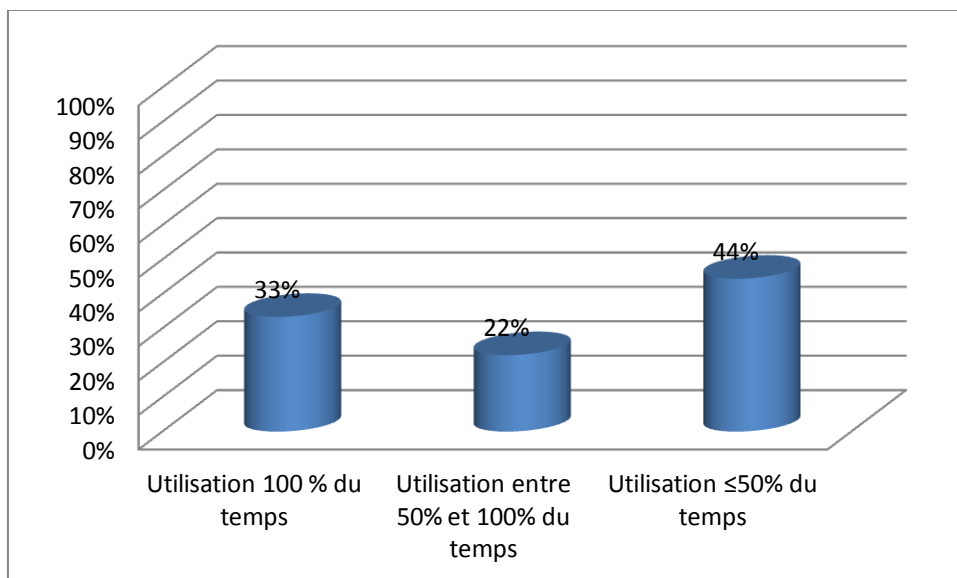


Figure 3 : Taux d'utilisation chez les patients ayant abandonné le système.

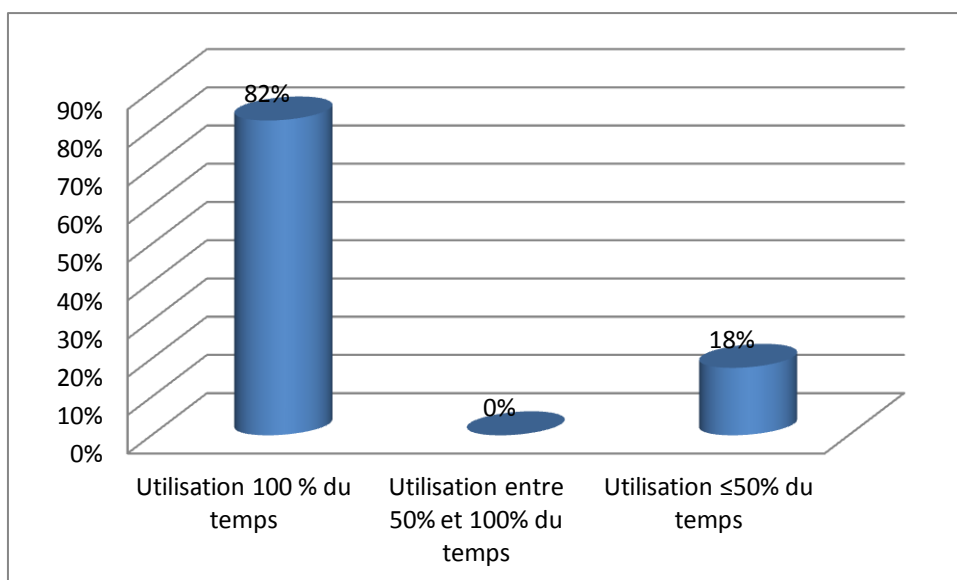


Figure 4 : Taux d'utilisation chez les patients ayant conservé le système.

Parmi les patients qui continuent d'utiliser la MCG, le taux d'utilisation à 100% du temps est plus important (83%). (Figure 4).

6. Difficultés techniques rencontrées lors de la pose du système :

Sur 25 patients interrogés, 18 ont exprimé avoir des difficultés techniques :

Neuf patients ont exprimé avoir des douleurs à l'insertion (en particulier avec l'inserteur Sof Sensor®) et une patiente a eu un inserteur défectueux (Enlite®).

Des capteurs ont été décollés pour trois patients lors d'efforts physiques avec la sudation et un patient a perdu son transmetteur lors d'un sport collectif.

Trois patients jugent qu'il existe des différences de fiabilité entre les capteurs avec certains capteurs défectueux au sein d'une même boîte. Certains capteurs fonctionneraient moins longtemps que six jours.

De nombreux patients expriment des erreurs dans la transmission du signal à la pompe avec de nombreuses fois des messages affichant «perte de signal » ou « signal faible ».

Quatre patients déplorent le manque d'une interface simple pour régler le capteur (en ce qui concerne le système de Medtronic où le moniteur est la pompe elle-même).

La moitié des patients éprouvent des difficultés pour effectuer leur calibration. En effet celles-ci doivent être réalisées en dehors de périodes de variation glycémique et au minimum toutes les 12 heures. Ces deux conditions ne sont pas toujours réunies, Il en résulte des erreurs d'interprétation. Un patient remarque « qu'il manque une fonction test pour vérifier que la calibration a été faite au bon moment et a bien été prise en compte ».

7. Coût du système et financement :

Sur le plan matériel, le transmetteur d'une valeur unitaire de 1500 euros est fourni à chaque patient par la société Medtronic pour le système Carelink et la société Abbott pour le système Navigator. Au niveau des consommables, les capteurs ont une valeur de 55 euros la pièce (soit un coût d'environ 300 euros par mois) et sont commandés à l'hôpital grâce à la collaboration de nos confrères pharmaciens travaillant dans le service de Diabétologie qui s'occupent de gérer les stocks et les commandes. Au total, au CHU de Grenoble (ne sont pas concernés les capteurs iPro 2 utilisés comme Holter), 408 capteurs ont été commandés en 2011, 293 de janvier à juillet 2012. Il n'existe pas ce jour de remboursement auprès de la caisse primaire d'assurance maladie. La commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) du 21 décembre 2010 considère que « l'intérêt potentiel de PARADIGM VEO justifie néanmoins sa prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code la Sécurité Sociale pour permettre la production de données cliniques et économiques complémentaires ». Une étude multicentrique commandée par l'HAS va donc démarrer fin 2012.

Parmi nos 35 patients, deux ont pu être fournis (capteur et transmetteur) par un prestataire de services à domicile (VITALAIRE) dans le cadre d'une étude sur « l'évaluation de l'observance de la mesure continue du glucose dans le cadre de l'accompagnement du diabétique de type 1 » (SENLOCOR) pour une durée de 6 mois. Un autre patient est actuellement fourni en capteurs depuis deux ans par le groupe AGIR à dom. Des demandes de remboursements par les mutuelles ont été effectuées pour les patients utilisant le système depuis plus de six mois. Pour le moment, seule une demande a été acceptée de manière exceptionnelle par la médecine du travail.

Sur le plan de l'activité hospitalière, les patients n'ont pas bénéficié d'hospitalisation pour la pose du capteur jusqu'à présent. Il n'y a pas eu de temps paramédical mais uniquement une consultation médicale de 2 à 3 heures lors de la pose du système puis des consultations de suivi d'environ une heure à un mois, trois mois, puis tous les deux à trois mois.

B. Analyse de l'impact de ce système sur les patients.

1. Analyse du service rendu au patient en fonction de ses attentes initiales.

Etude réalisée à partir d'un questionnaire remis à chaque patient (cf. annexe A).

Sur 35 questionnaires remis, 25 patients ont répondu. L'analyse a donc été effectuée sur ces patients.

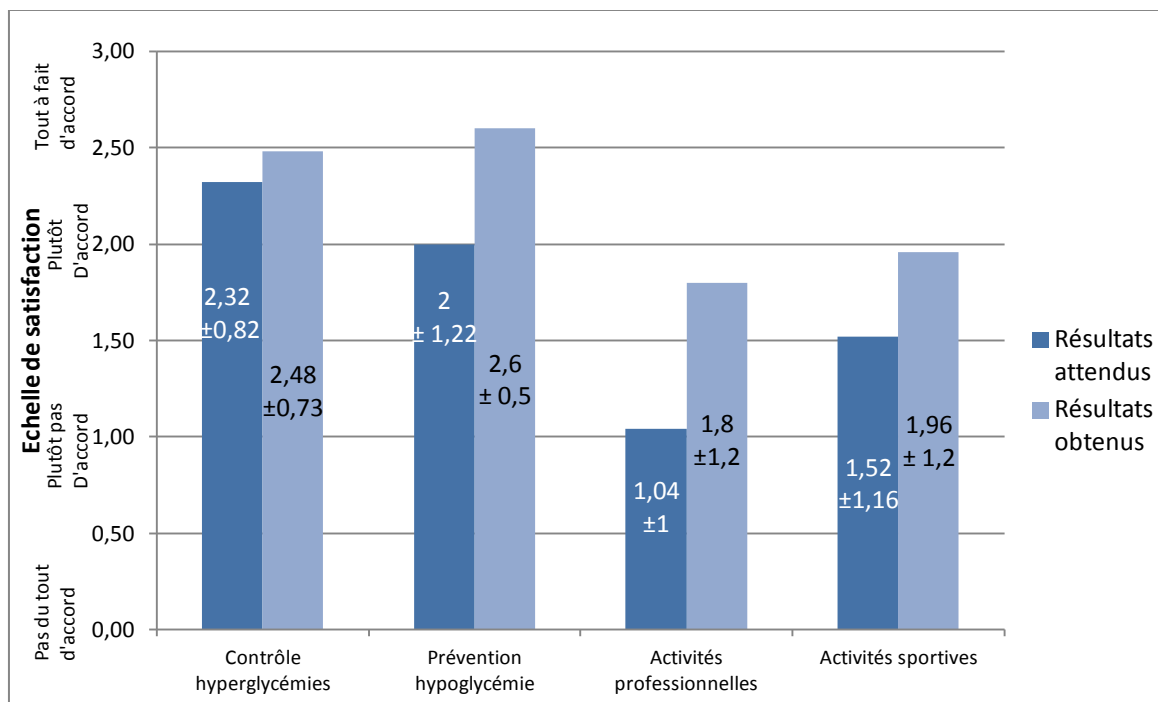


Figure 5 : Etude à partir du questionnaire des effets attendus avant la pose du capteur et des résultats obtenus après au moins trois mois d'utilisation de la MCG. Calcul de la moyenne des réponses sur 25 patients. 0= Pas du tout d'accord 1= Plutôt pas d'accord 2= Plutôt d'accord. 3= Tout à fait d'accord.

On observe (Figure 5) que l'attente prédominante concerne le contrôle de l'hyperglycémie avec une impression d'amélioration chez 22 patients sur 25 (7 « plutôt d'accord » et 15 « tout-à-fait d'accord »).

En ce qui concerne la prévention des hypoglycémies, il existe des résultats supérieurs aux attentes espérées par le patient avec 25 patients (100%) se sentant plus en sécurité face au risque d'hypoglycémie (10 « plutôt d'accord » et 15 « tout-à-fait d'accord »).

La gestion des activités professionnelles et sportives ne semblait pas être un objectif attendu des patients mais la majorité semble être satisfaite du système par rapport à l'attente initiale (16 réponses favorables pour la gestion des activités professionnelles dont 10 « tout-à-fait d'accord » et 6 « plutôt d'accord » et 17 réponses favorables pour les activités sportives dont 12 « tout-à-fait d'accord » et 5 « plutôt d'accord »).

Analyses des commentaires émis par les patients lors de la remise du questionnaire :

a. *Avez-vous le sentiment d'être plus efficace sur le contrôle de vos glycémies ?*

Points positifs : Pouvoir **anticiper et réagir** grâce aux flèches de tendances en réalisant un bolus de correction en cas d'hyperglycémie ou un arrêt temporaire de pompe en cas de baisse rapide de la glycémie.

Points négatifs :

Manque de « guide » pour savoir quelle action réaliser face aux variations glycémiques (souhaitait un stage d'éducation thérapeutique de quelques jours pour apprendre à interpréter les courbes de variations et savoir quelle action réaliser).

Une autre patiente exprime le caractère **chronophage** de ce système pour être réactif face aux tendances et aux alarmes.

Une patiente évoque le caractère **anxiogène** lié au manque de confiance vis-à-vis du nouveau référentiel interstitiel et contrôlait plus de douze fois par jour ses glycémies capillaires avec ce système.

b. *Vous sentez-vous plus en sécurité vis-à-vis du risque d'hypoglycémie ?*

Points positifs : Parmi les patients faisant des **hypoglycémies sévères** avant la pose de MCG (n = 12) (c'est-à-dire nécessité d'une tierce personne pour resucrage oral ou coma, convulsion, hospitalisation, injection de glucose ou Glucagon), aucun n'a fait d'épisode de ce type depuis l'utilisation de l'arrêt automatique de délivrance d'insuline.

Point négatif (noté chez deux patients) : Les erreurs de calibrations peuvent conduire à surestimer les hypoglycémies (alarmes plus fréquentes alors que les glycémies capillaires sont normales).

c. *Avez-vous un sommeil de meilleure qualité ? (Figure 6)*

Points négatifs : Dix patients sont principalement gênés par les alarmes qui réveillent le patient et son conjoint, de plus, la distance de portée entre le capteur et la pompe (inférieure à deux mètres) est parfois jugée trop courte avec la présence d'alertes « perte de signal » (3 patients).

Point positif : La sécurité vis-à-vis du risque d'hypoglycémies nocturnes permet un meilleur sommeil de l'entourage (10 patients).

d. *Avez-vous plus de facilité à gérer vos activités sportives, professionnelles ?*

Points négatifs : La « taille trop importante du système », et les « décollements liés à l'hypersudation » sont les deux points les plus souvent abordés. (8 patients).

Points positifs : Les patients peuvent gérer de manière plus discrète leur diabète au travail : ce système « permet de contrôler à tout moment les tendances sans avoir à

faire une glycémie » (comme par exemple une infirmière travaillant au bloc opératoire).

Les flèches de tendances préviennent des hypoglycémies chez de nombreux patients lors des activités sportives (12 patients).

e. *Avez-vous plus de facilité à gérer votre diabète vis-à-vis de votre entourage ?*

Peu de commentaires ont été émis sur cet item.

Points négatifs : Un patient a l'impression d'être « un laboratoire ambulante » lorsque les deux systèmes sont posés (pompe et transmetteur). Trois autres patients ont l'impression de gêner leurs proches à tout moment avec les alarmes.

Points positifs : L'entourage est plus serein la nuit face aux hypoglycémies sévères. Deux patients expriment avoir retrouvé « une vie sociale » qu'ils avaient perdu (dont un qui faisait des hypoglycémies sévères à répétition), se permettent plus de sorties.

En résumé, les mots clés mis en évidence dans ces commentaires sont « **Sécurité, Réactivité, Liberté, Anticipation, Maîtrise, Anxiété** ».

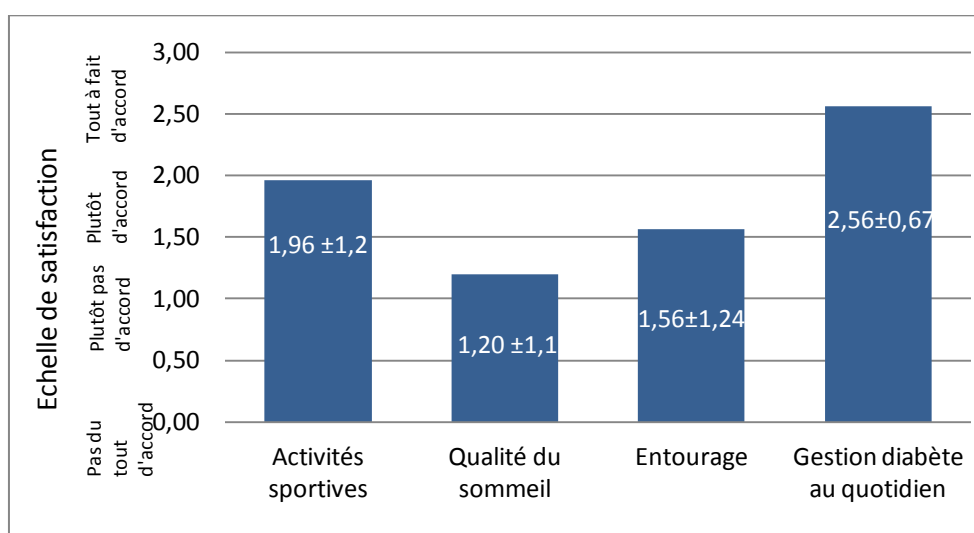


Figure 6 : Etude du service rendu au patient à partir du questionnaire des résultats obtenus après au moins trois mois d'utilisation de la MCG. Calcul de la moyenne des réponses sur 25 patients. 0= Pas du tout d'accord 1= Plutôt pas d'accord 2= Plutôt d'accord. 3= Tout à fait d'accord.

2. Modification du comportement des patients (figure 2)°

Les données sont recueillies à partir du suivi prospectif de sept patients équipés d'un capteur entre octobre 2011 et juillet 2012. Les données de l'utilisation de la pompe sont relevées à partir du logiciel Care Link Pro. Ces sept patients utilisaient le capteur 100% du temps.

On constate une augmentation du nombre moyen de Bolus quotidien lors de la pose du capteur par rapport à la période précédant la pose allant jusqu'à plus de 50% après trois mois (Figure 7 et

Tableau 3).

La diminution du Ratio Basal Bolus (correspondant au pourcentage d'insuline basale délivrée par rapport à l'insuline totale délivrée sur 24 heures) reflète là aussi une augmentation du nombre de Bolus (repas ou de correction).

Enfin l'étude de l'arrêt temporaire de pompe (comprenant l'arrêt automatique et l'arrêt volontaire) reflète la réaction des patients face aux flèches de tendances ou face aux alertes hypoglycémies. On remarque une augmentation du temps moyen de l'arrêt de délivrance d'insuline basale (exprimé en rapport temps d'arrêt temporaire/temps total d'utilisation).

	n*	Avant MCG	1 mois	3 mois	Différence	p
Nombre moyen de Bolus par jour	5	3,68 ± 1,36 3,7 [2,8 ; 4,4]	6,02 ± 2,09 5,6 [4,9 ; 7,2]		39%	0,06
	5	3,24 ± 1,09 2,8 [2,6 ; 4,4]		7,44 ± 4,1 5,3 [4,8 ; 8,4]	56%	0,06
Ratio Basal/Bolus	6	51,17 ± 13,8 51 [40,5 ; 63]	44,83 ± 11,7 43,5 [36 ; 54,75]		-14%	0,04
	5	54,2 ± 10,8 48 [46 ; 75]		47,2 ± 7,4 50 [44 ; 51]	-15%	0,19
Arrêt temporaire de pompe (pourcentage de temps)	6	1,38 ± 1,6 0,9 [0,0075 ; 2,4]	3,84 ± 2,1 4,26 [3,37 ; 5,3]		64%	0,09
	5	1,32 ± 1,6 0,96 [0,03 ; 1,76]		2 ± 2,8 0,92 [0,01 ; 2,06]	34%	0,09

Tableau 2 : Evolution du comportement du patient face aux variations glycémiques. Comparaison avant la mise en place du capteur et 1 mois ou 3 mois après l'utilisation. * = Les patients ne sont pas les mêmes entre ceux étudiés à un mois et ceux étudiés à 3 mois ce qui explique la différence de valeur à T0 (avant MCG).

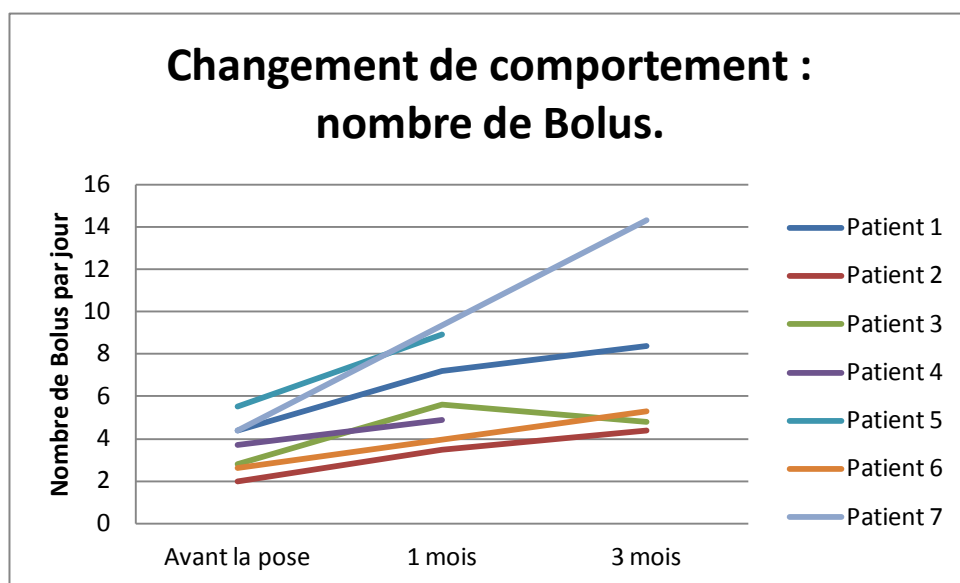


Figure 7 : Graphique mettant en valeur l'évolution du nombre de bolus quotidien effectués avant la MCG, à un mois, et à 3 mois (n=5).

Nombre Bolus	Avant la pose	1 mois	3 mois	HbA1c T0	HbA1c 3 Mois	Δ HbA1c
Patient 1	4,4	7,2	8,4	6,5	6,1	-0,4
Patient 2	2	3,5	4,4	7,9	9	1,1
Patient 3	2,8	5,6	4,8	8,5	8,8	0,3
Patient 4	3,7	4,9		8,6	7,3	-1,3
Patient 5	5,5	8,9		7,5	7,4	-0,1
Patient 6	2,6		5,3	9,4	9,5	0,1
Patient 7	4,4		14,3	4,5	4,9	0,4
Moyenne	3,63 ± 1,23	6,02 ± 2,09	5,87 ± 2,2	7,80 ± 0,85	7,72 ± 1,19	-0,08 ± 0,12
Mediane	3,7 [2,7 ; 4,4]	5,6 [4,9 ; 7,2]	4,8 [4,6 ; 6,6]	7,9 [7,5 ; 8,5]	7,4 [7,3 ; 8,8]	0,02 [-0,2 ; 0,07]

Tableau 3 : Evaluation du nombre de bolus quotidien avant la MCG, à un mois et à 3 mois et évolution de l'HbA1c à 3 mois. Calcul de la moyenne \pm Ecart-type, de la médiane [25^e percentile ; 75^e percentile].

3. Contrôle métabolique :

a) Evolution de l'HbA1c :

Les données de l'HbA1c ont été recueillies chez les 35 patients trois mois après la mise en place du CGM. Parmi ceux-là, ont été ensuite exclus les patients pour lesquels le capteur a été porté moins de 3 mois (n = 12 soit 23 restants).

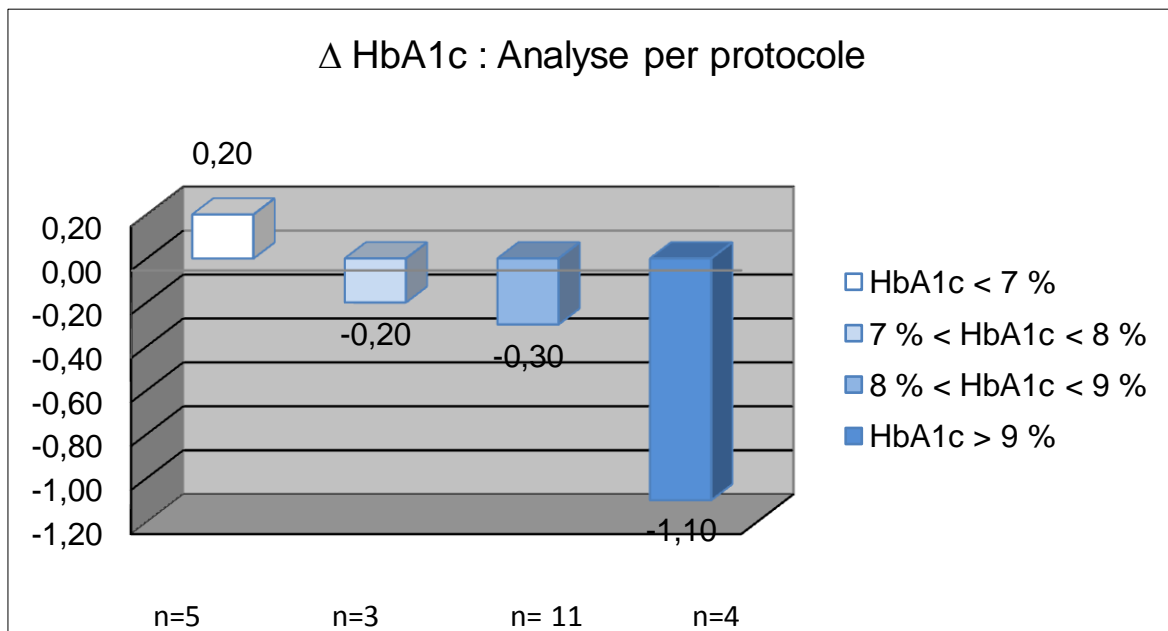
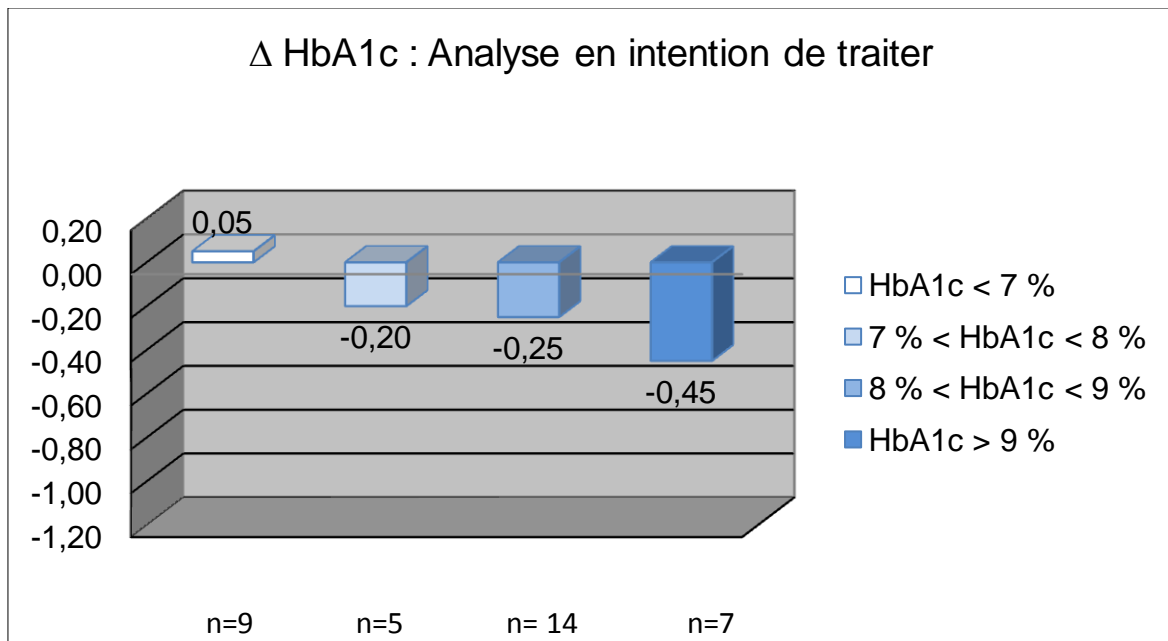


Figure 8 : Graphiques montrant la variation de l'HbA1c avant la pose de la MCG puis à 3 mois de la pose de MCG. Population divisée en 4 groupes en fonction du taux d'HbA1C initial. Graphique supérieur = Analyse en Intention de traiter (tous les patients sont inclus), graphique inférieur = Analyse per protocole (sont exclus les patients ayant utilisé la MCG moins de 3 mois). Valeurs correspondant à la médiane.

	HbA1c < 7 %		7 % < HbA1c < 8 %		8 % < HbA1c < 9 %		HbA1c > 9 %	
	ITT	PerProtocole	ITT	Per Protocole	ITT	Per Protocole	ITT	Per Protocole
n	9	5	5	3	14	11	7	4
Moyenne	0,075±0,3	0,1±0,39	0,13±0,85	0,13±0,85	-0,28±0,58	-0,31±0,60	-0,57±1,23	-1,15±1,07
Mediane	0,05 [-0,05; 0,25]	0,2 [-0,2; 0,4]	0,2 [-0,35; 0,45]	-0,2 [-0,35; 0,45]	-0,25 [-0,49; 0,23]	-0,3 [-0,58; 0,25]	-0,45 [-1,15; 0,4]	-1,1 [-1,53; -0,73]

Tableau 4 : Variation de l'HbA1c à 3 mois en fonction du taux d'HbA1c initial. Evaluation de la moyenne±Ecart-Type et de la médiane [25^e percentile ; 75^e percentile]. n = nombre de patients dans chaque groupe.

La baisse moyenne de l'HbA1c chez les patients ayant gardé le système plus de 3 mois (n = 23) est de 0,31%.

On observe une baisse de l'HbA1c significative chez les patients ayant une HbA1c au départ > 9%. Il existe une relative stabilité de l'HbA1c dans le groupe HbA1c < 7% et dans le groupe HbA1c < 8%.

On ne retrouve pas de corrélation (R = 0,09) entre la fréquence d'utilisation et la baisse de l'HbA1c.

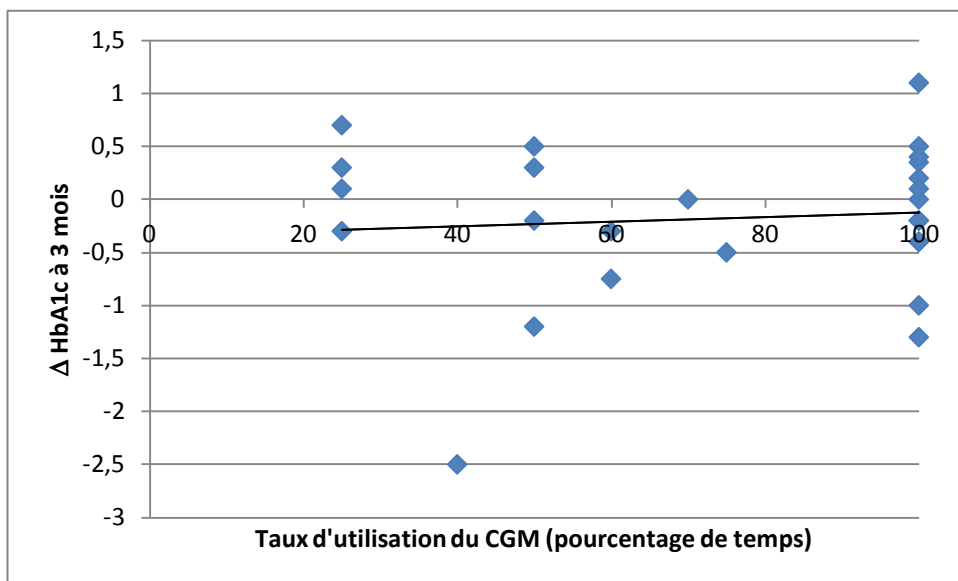


Figure 9 : Etude de corrélation entre l'évolution de l'HbA1c à 3 mois et le taux d'utilisation du CGM.

b) Evolution de la glycémie moyenne :

Les valeurs de la glycémie interstitielle moyenne ont été recueillies chez 13 patients sur les 35 pour lesquelles des données existaient à un mois et à 3 mois. On compare également les variations glycémiques grâce aux valeurs de l'écart-type données avec chaque glycémie moyenne.

On note une glycémie moyenne à 154,77 mg/dl à un mois et à 150,62 mg/dl à 3 mois ($p = 0,54$ avec test de Wilcoxon) avec une stabilité de l'écart type (64,9 à un mois et 64,4 à 3 mois).

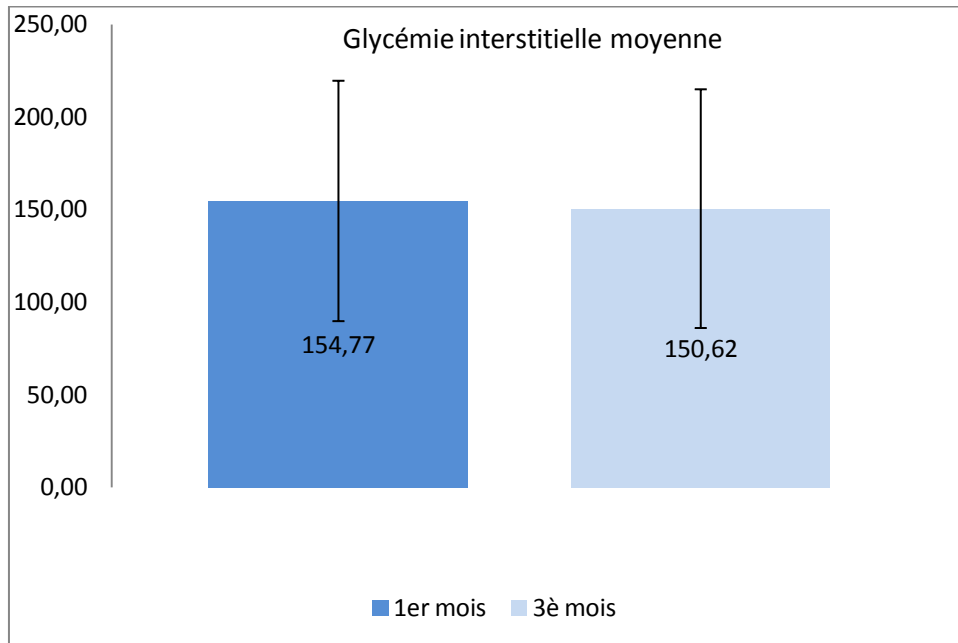


Figure 10 : Evolution de la glycémie interstitielle moyenne (mg/dl) au premier mois et au 3^e mois. Le trait sur chaque barre correspond à la moyenne des Ecart-types de chaque glycémie.

c) Corrélation entre l'amélioration de l'équilibre métabolique et la satisfaction des patients.

L'étude de la corrélation entre l'HbA1c et le sentiment de satisfaction vis-à-vis du contrôle métabolique a été réalisée chez 17 patients. On observe une corrélation négative non significative ($R = -0,15$ et $p = 0,56$ NS).

Il existe une corrélation positive non significative ($R = 0,28$ et $p = 0,4$ NS) entre l'évolution de la glycémie moyenne entre le 1^{er} et le 3^e mois et le sentiment de contrôle métabolique du patient.

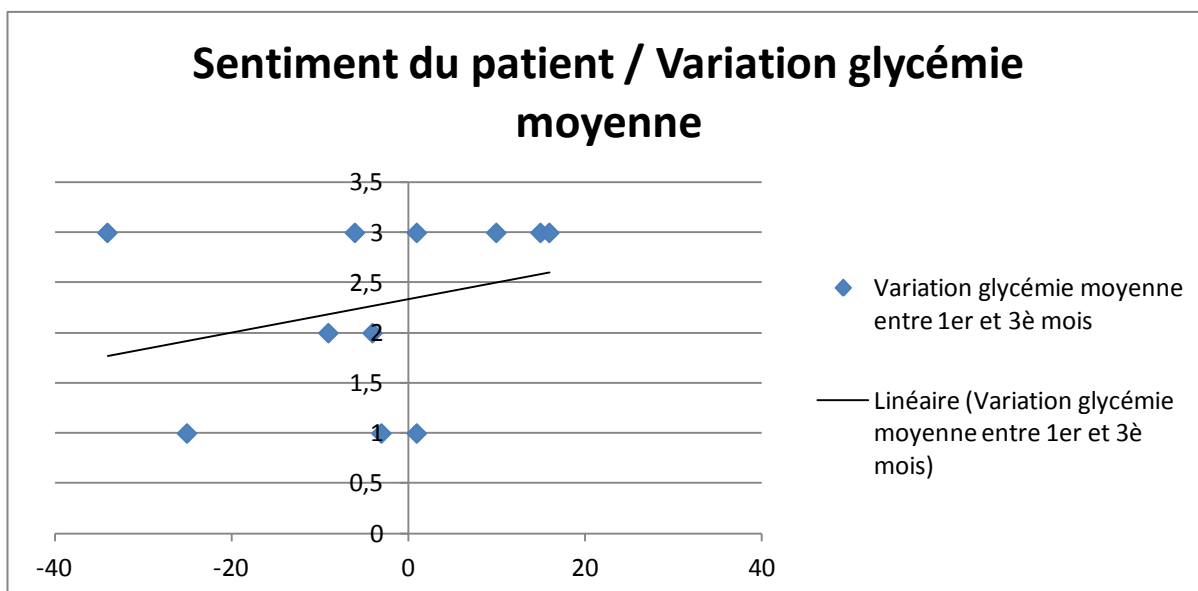
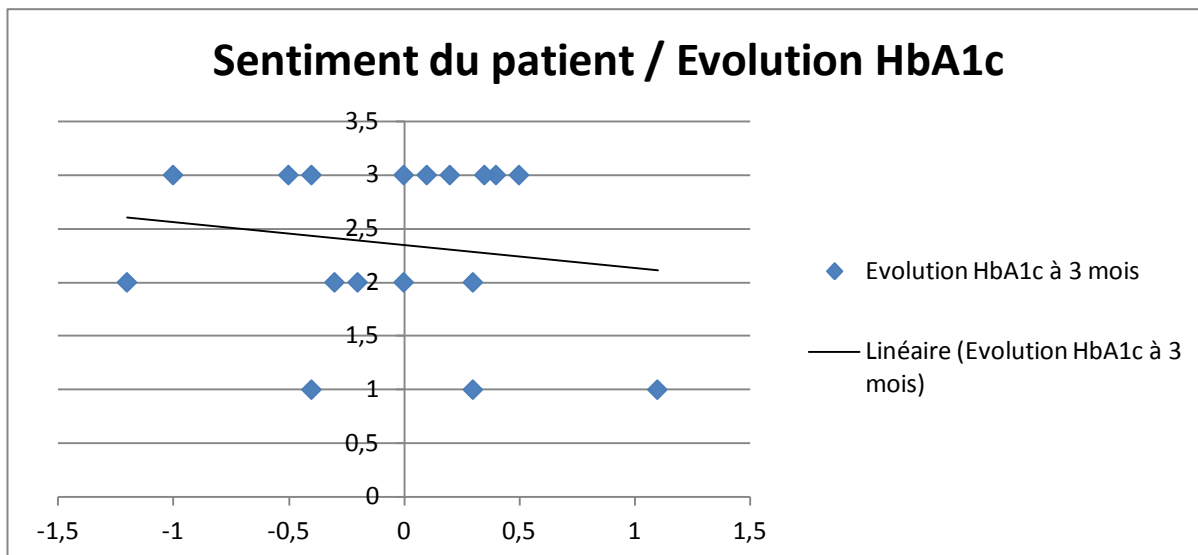


Figure 11 : Tableau de corrélation entre la satisfaction du patient sur le contrôle glycémique et le Δ HbA1c (figure supérieure) et la variation de la glycémie interstitielle moyenne (figure inférieure). Ordonnée = échelle de satisfaction (0= Pas du tout d'accord 1= Plutôt pas d'accord 2= Plutôt d'accord. 3= Tout à fait d'accord). Abscisse du haut = Δ HbA1c. Abscisse du bas = variation glycémie moyenne.

4. Prévention des Hypoglycémies :

a) Nombre d'Hypoglycémies sévères

Sur l'analyse des questionnaires remis, parmi les 25 patients, 12 présentaient des hypoglycémies sévères avant la mise en place du capteur. 10 patients ont décrit 1 à 2 épisodes d'hypoglycémies sévères l'année précédent la pose du capteur, un patient a décrit environ 50 épisodes et une autre patiente 10 épisodes.

Après la mise en place de la MCG, 4 patients ont eu un épisode d'hypoglycémie sévère (une patiente a présenté 5 épisodes, 3 autres ont présenté un seul épisode). **Parmi ces quatre patients, aucun n'avait programmé l'arrêt automatique de pompe.**

Dix-sept patients étaient équipés de l'arrêt automatique de pompe en cas d'hypoglycémie (pompe Paradigm Véo). Parmi eux, **aucun n'a eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère.**

b) Utilisation de l'arrêt automatique de la pompe

L'analyse a été effectuée chez six patients pour lesquels l'objectif principal était de prévenir les épisodes d'hypoglycémies sévères et de remonter le seuil d'hypoglycémie. Les autres critères d'inclusion étaient les patients équipés de l'arrêt automatique de pompe et ceux pour lesquelles les données du capteur et de la pompe ont pu être obtenues au premier mois et au troisième mois. La période de nuit correspond à la plage horaire 22h-8h. Toutes les données ont été recueillies sur une période de quinze jours à chaque fois. On observe chez ces six patients le premier mois, 90 arrêts automatiques de pompe dont 43 en période diurne et 47 en période nocturne, 51 épisodes d'arrêts <10 minutes (dont 45% le jour et 55% la nuit), 17 épisodes d'arrêts ≥ 60 minutes (dont 35,3% le jour) et 5 épisodes d'arrêt de 120 minutes (correspondant au temps maximal d'arrêt sans l'intervention du patient).

Lors du 3^e mois, on compte 104 épisodes d'arrêt automatiques de pompe (dont 70 pour la patiente n°1) avec 59 épisodes le jour et 45 la nuit, 65 arrêts < à 10 minutes (dont 66,1% en période diurne), 16 épisodes ≥ 60 minutes (50% diurne) dont 12 chez le même patient (n°4) et 3 arrêts de 120 minutes tous nocturnes.

Sur cinq patients, aucun n'a fait d'épisodes d'hypoglycémie sévère depuis l'utilisation du capteur (absence de données chez un patient) alors qu'un patient utilisait jusqu'à un Glucagen par semaine avant la MCG. Ce patient (n°3) n'a pas eu recours à l'arrêt automatique de pompe car son seuil de perception hypoglycémique est remonté à 60 mg/dl et il se resucre de façon systématique dès que sa glycémie passe sous le seuil de 70 mg/dl.

Patients	Age	Nombre d'hypo-glycémies sévères l'année précédant la pose du capteur	Nombre d'hypo-glycémies sévères après la pose du capteur	Seuil arrêt Hypo (mg/dL)	Nombre d'arrêts auto (période de 15jours)		Temps moyen d'arrêt automatique(min)		Moyenne AUC<70 (mg/dL/min)				
					Jour	Nuit	Jour	[min-max]	Nuit	[min-max]	Jour	Nuit	
1	63	0	0	50	1er mois	13	20	3	[0,5-20]	12	[0,5-120]	0,92	1,08
					3è mois	8	4	1,25	[0,5-5]	2,25	[1-4]	0,4	0,4
						-	-	-58,33%	-	-	-56,52%	-62,96%	
					38,46%	80,00%			81,25%				
2	40	10	0	50	1er mois	19	14	18	[0,5-120]	20	[0,5-90]	1,88	0,82
					3è mois	40	30	5	[0,5-50]	17	[1-63]	1,96	2,75
						110,53%	114,29%	-72,22%	-	-	4,26%	235,37%	
									15,00%				
3	50	50	0	45	1er mois	0	0	0		0		0,88	1,3
					3è mois	1	0	1		0	0,69	0,67	
						100,00%	0	100,00%	0	-21,59%	-48,46%		
4	35	2	0	60	1er mois	5	9	85	[1-120]	65	[1-108]	0,67	0,93
					3è mois	9	8	66	[43-88]	54	[4-120]	0,26	0,45
						80,00%	-	-22,35%	-	-	-61,19%	-51,61%	
						11,11%			16,92%				
5	31	1	0	50	1er mois	1	0	1		0		0,22	0
					3è mois	1	0	1		0	0,5	0,14	
						0	0	0	0	127,27%			
6	28			60	1er mois	5	5	42,2	[27-64]	91,5	[16-120]	0	0,3
					3è mois	0	2	0		54	[48-60]	0	0
						-	-	-100,00%	-	-	-	-	
					100,00%	60,00%			40,98%		100,00%		

Tableau 5 : Etude du nombre et de la durée de l'arrêt automatique de la pompe en cas d'hypoglycémie. Analyse de la variation de l'aire sous la courbe < 70mg/dl/min entre 1^{er} et 3^e mois et nombre d'hypoglycémie sévère entre avant la pose de MCG et après.

On observe une baisse moyenne de l'aire sous la courbe < 70 mg/dl/min entre le premier et le 3^e mois chez 4 patients sur 6. La patiente n°2 n'a pas d'amélioration du nombre d'épisodes d'hypoglycémies < 70 mg/dL au 3^e mois et a un nombre important d'arrêts automatique de débit de (70 sur 15 jours). En effet, on note qu'elle est réactive vis-à-vis des dérives hyperglycémiques en faisant des débits de correction mais n'a pas modifié son comportement vis-à-vis des alertes de tendances hypoglycémiques (ne passe pas en débit temporaire ou ne se resucre pas).

c) Corrélation entre le sentiment de sécurité vis-à-vis du risque hypoglycémique et la baisse du temps passé en hypoglycémie.

On observe une baisse moyenne de l'AUC de 5,69% sur 9 patients avec une diminution des épisodes d'hypoglycémies chez 5 patients sur 9. On ne retrouve pas de corrélation entre la baisse du temps passé en hypoglycémie et le sentiment de sécurité du patient vis-à-vis de ce risque d'hypoglycémie et ce résultat est peu interprétable du fait du faible nombre de patients ($R = 0,038$ $p = \text{NS}$ avec le test de corrélation de Spearman).

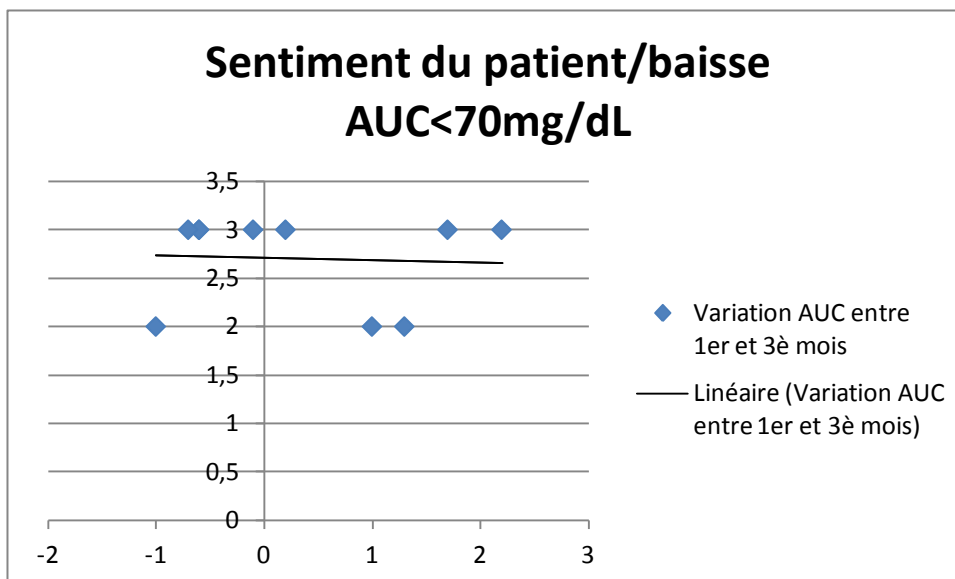


Figure 12 : Graphique de corrélation entre la variation de l'aire sous la courbe < 70 mg/dl/min entre le 1^{er} et le 3^e mois (abscisse) et le sentiment de satisfaction du patient (ordonnée). 0= Pas du tout d'accord 1= Plutôt pas d'accord 2= Plutôt d'accord. 3= Tout à fait d'accord

V. Discussion

A. Analyse descriptive de l'activité Mesure Continue du Glucose au CHU de Grenoble

1. Caractéristiques des patients suivis :

Notre population répond bien aux critères définis par l'HAS. En effet, tous les patients sont diabétiques de type 1, avec une moyenne d'HbA1c au départ > 8%. Les patients ayant une HbA1c < 8% ont fait au moins un épisode d'hypoglycémie sévère. Il n'était pas possible d'analyser par recueil rétrospectif le nombre d'hypoglycémies capillaires < 70 mg/dl par semaine. Seuls deux patients avaient un schéma par multi injections et les données du logiciel n'ont pu être recueillies. Si on compare avec les données de la littérature, il existe une meilleure efficacité de la MCG sur le contrôle métabolique avec l'utilisation de la pompe qu'avec un schéma par multi injections car il est plus facile de réaliser des bolus correctif et d'ajuster plus finement la dose d'insuline¹⁵. Un des deux seuls patients équipés d'une pompe et d'un capteur au même moment (protocole SENLOCOR) a eu des difficultés à gérer les deux systèmes à la fois. Il apparaît plus donc raisonnable d'équiper secondairement les patients d'un capteur une fois qu'ils sont habitués à manier la pompe.

2. Suivi des patients

La formation technique initiale sur l'insertion du capteur, la calibration, le chargement du transmetteur et la gestion des alarmes (erreur de signal, fin de vie du capteur...) a été effectuée dans notre centre par le médecin. Pour des raisons de manque de personnel paramédical, il n'a pas été possible de libérer un temps infirmier pour la formation des patients. Un programme d'éducation thérapeutique pourra être envisagé par la suite avec une prise en charge pluridisciplinaire comprenant un infirmier, un diabétologue et un diététicien. Les difficultés techniques rencontrées auraient probablement pu être réduites avec un encadrement plus rapproché (exemple : visite à 7 jours pour permettre de réaliser la deuxième pose du capteur et revoir les difficultés rencontrées concernant les temps de calibration, l'interprétation des tendances glycémiques). En effet, lors du suivi en consultation à un mois, plusieurs patients ont perdu des capteurs par défaut d'insertion ou ont mal utilisé le système à cause de glycémies d'étalonnage effectuées au mauvais moment. Par ailleurs, l'interprétation des résultats doit tenir compte du changement de matériel : les inserteurs

SofSensor® utilisés jusque fin 2011 ont été remplacés par les systèmes Enlite®plus faciles. L'étude EVADIAC montre également qu'une utilisation de la MCG guidée par le médecin est aussi efficace sur le plan métabolique avec un nombre de capteurs utilisés moins important.

3. Temps d'utilisation et pourcentage d'abandon.

Nous avons actuellement un recul de 3 ans sur l'utilisation de la MCG au CHU de Grenoble, aucune étude n'a pour le moment publié des résultats avec un recul de plus de 18 mois. Le pourcentage d'abandon (51%) total n'a également jamais été retrouvé. Les deux raisons principales d'arrêt du système sont d'une part, l'absence de modification du comportement du patient qui reste passif face aux données du système, et d'autre part l'impression du patient que les contraintes liées à l'anxiété générée par les alertes, aux problèmes techniques, dépassent le bénéfice apporté. Ce taux important d'arrêt est lié à la réévaluation régulière du médecin sur les gains apportés par la MCG. En effet, l'absence de remboursement par la sécurité sociale exige de sélectionner les patients qui profitent le plus de ce système.

4. Coût et financement du système.

L'évaluation régulière des effets de la MCG est également liée au fait qu'il ne peut être attribué à tous les patients étant donné son coût matériel. Cependant, il est établi que la baisse de l'HbA1c et la diminution de la variabilité glycémique permettent de prévenir les complications micro et macroangiopathiques et donc de diminuer le coût lié au diabète à long terme³¹. Deux études américaines publiées en 2010 et 2011 ont évalué la rentabilité à long terme de la MCG par rapport à l'auto surveillance par glycémies capillaires. La première étude³² est limitée à la population du groupe JDRF, la seconde utilise³³ un modèle de cohorte pour évaluer l'ensemble de la population diabétique de type 1 à tous les stades de la maladie (modèle de Markov). Elles concluent que le rapport coût efficacité différentiel (ICER) est de 45\$/QALY (années de vie pondérées par la qualité). Ce rapport est bas par rapport aux estimations faites aux Etats-Unis sur le coût de la santé lié au diabète³⁴. On pourrait donc conclure, même si ces études comportent des biais, que ce système serait rentable à long terme. Concernant le financement actuel, ce système est remboursé en Europe³⁵ dans certains pays pour des indications particulières (Israël, République Tchèque, Hollande...) et pris en charge par de nombreuses assurances maladies aux Etats-Unis. En Suède par exemple, ce système est remboursé chez les patients sous pompe à insuline externe ayant eu au moins deux épisodes d'hypoglycémies sévères par an, aux enfants qui nécessitent au moins 10 ASG / 24 heures, ou aux patients ayant une HbA1c > 10% malgré une insulinothérapie optimisée. L'étude

française EVADIAC¹⁵ a montré qu'une utilisation guidée par le médecin permettait une consommation moins importante de capteurs (2,25/mois contre 3,42/mois) avec une efficacité similaire par rapport à une gestion libre.

B. Impact du système sur les patients

1. Analyse du service rendu en fonction des attentes initiales

Les contraintes quotidiennes liées au traitement du diabète, l'anxiété générée par la peur des complications à court et moyen terme détériorent la qualité de vie du patient avec des risques de dépression et d'abandon de prise en charge³⁶.

L'analyse des questionnaires a mis en évidence que ce système répond globalement aux attentes initiales du patient car les résultats obtenus sont tous supérieurs aux résultats attendus en ce qui concerne les quatre items principaux (gestion des hyperglycémies, prévention des hypoglycémies, gestion des activités professionnelles et sportives). Cependant ces résultats sont discutables car plusieurs biais sont à prendre en compte. Premièrement, 25 patients sur 35 ont répondu aux questionnaires, on suppose que ces derniers sont ceux qui ont le plus adhéré au système et sont les plus motivés pour répondre à des enquêtes. De plus, seulement sept patients ont répondu au questionnaire en prospectif (avant la pose puis à 1 mois et à 3 mois). Les 18 autres ont répondu à posteriori. Enfin, il est difficile d'établir une corrélation entre les résultats objectifs (baisse de l'HbA1c et nombre d'hypoglycémies sévères) et le sentiment des patients, car le faible effectif ne permet pas d'établir un lien statistique. Il est nécessaire de souligner que la vision des patients est parfois différente de celles des soignants et des effets métaboliques observés²³. En effet, le taux d'abandon du système (51%) est supérieur à celui que l'on pourrait imaginer lorsque l'on observe les réponses des patients qui sont le plus souvent positives. L'absence de bénéfices sur le plan métabolique et l'absence de modifications du comportement poussent parfois le soignant à entendre au patient que ce système n'est pas adapté. Cependant, le côté rassurant de cette technologie avec l'affichage en temps réel peut induire une certaine dépendance du patient envers ce système sans que des résultats objectifs aient été avérés. Il peut au contraire devenir anxiogène si le patient n'a pas confiance envers le nouveau référentiel interstitiel.

2. Modifications du comportement du patient

On observe avec l'étude prospective sur les modifications du comportement du patient avec la MCG une augmentation du nombre de bolus ainsi qu'une augmentation du temps de l'arrêt temporaire de la pompe. Ces deux paramètres révèlent que le patient est donc plus actif vis-à-vis des informations délivrées par le capteur et réagit aux alarmes mais également aux tendances glycémiques. Ces paramètres n'ont pour le moment pas été étudiés dans les travaux publiés sur la MCG. Le faible nombre de patients ne permet pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, cependant, il serait intéressant de poursuivre sur un plus grand nombre de patients ces observations et les corrélérer aux résultats métaboliques. Le rôle du médecin dans l'accompagnement des patients pour l'aide à l'interprétation est primordial et explique l'évolution du comportement entre le premier et le troisième mois. En effet, pendant la consultation de suivi, le patient interprète ses courbes de glycémies et explique ses interventions relevées également sur le logiciel (bolus, arrêt de pompe...). Une analyse est faite ensuite avec le soignant sur les conséquences de ses actions (rebond hyperglycémique suite à un arrêt prolongé de la délivrance de l'insuline ou au contraire hypoglycémie car bolus correctif effectué alors qu'une flèche de tendance indiquait une baisse de la glycémie). Ces analyses permettent au patient de mieux se connaître et d'agir de manière plus éclairée. Le CGM sert alors de véritable outil d'aide à la gestion du traitement. Les bénéfices de ce système sont donc observés uniquement en cas de suivi et d'aide rapprochés du patient. En effet, l'étude de Jenkins³⁷ a montré que l'utilisation d'un algorithme pour guider les patients à utiliser la MCG permettait une baisse plus importante de l'HbA1c. Cet algorithme (annexe E) nommé DATA³⁸ (*DirectNet Applied Treatment Algorithm*) utilisé pour le Free Style Navigator, guide le patient pour évaluer sa dose de bolus en fonction des objectifs glycémiques et des tendances, dans la conduite à tenir en fonction des alertes et dans l'adaptation du débit basal.

3. Prévention des hypoglycémies

Cette étude montre également que l'utilisation de l'arrêt automatique de la pompe a un intérêt majeur dans la prévention des hypoglycémies sévères. En effet, aucun épisode n'a eu lieu depuis la mise en place du système parmi les 17 patients équipés. Il faut tout de même s'interroger sur la définition de l'hypoglycémie sévère : en effet, le fait de passer au dessous d'un seuil de 50mg/dl avec un arrêt automatique de 120 minutes signifie que le patient n'a pas réagi face à l'alerte. Même si il n'a pas eu besoin d'une tierce personne pour se resucrer, on peut se demander s'il ne s'agit pas tout de même d'une hypoglycémie sévère. Concernant le temps passé en hypoglycémie, la variable aire sous la courbe < 70 mg/dl/min a été choisie car elle est mesurée à partir du logiciel fourni par

Medtronic alors que le temps passé sous un certain seuil de glycémie ne l'est pas. On observe une baisse de cette variable chez 4 patients sur 6 étudiés. Cette baisse du temps passé en hypoglycémie peut être expliquée par deux raisons. Premièrement, le patient utilise de manière plus fréquente l'arrêt temporaire de la pompe de manière volontaire (cf. paragraphe sur les changements de comportements) car réagit aux alertes prédictives et aux alertes vitesse avant d'avoir atteint le seuil d'hypoglycémie. Secondairement, l'analyse des courbes de glycémies avec le diabétologue lors de la consultation de suivi permet parfois de mettre en évidence des hypoglycémies nocturnes passées inaperçues et d'adapter les débits de base. Il serait intéressant d'analyser par la suite le temps passé en dessous d'un seuil de glycémie interstitielle et le comparer aux modifications volontaires de débits (baisse temporaire ou arrêts) en fonction des alertes pour savoir si ces alertes ont réellement un rôle dans la prévention des hypoglycémies.

4. Contrôle métabolique

Concernant la baisse de l'HbA1c, on observe une baisse moyenne à 3 mois de 0,31% ce qui est plutôt faible par rapport aux données de la littérature. Cependant, l'HbA1c initiale était de 8,1% ce qui est peu élevé en comparaison à d'autres études publiées^{9,17} Il aurait été intéressant d'étudier également l'évolution à 6 mois et à un an car on observe parmi les patients suivis à Grenoble, que l'impact sur l'efficacité métabolique peut nécessiter plus de temps que trois mois. Nous avons remarqué chez une patiente une amélioration de l'HbA1c à partir du 4^e mois d'utilisation car son attitude était au départ passive et lui permettait juste de la rassurer vis-à-vis du risque d'hypoglycémie en restant à un seuil supérieur aux objectifs. Elle a ensuite appris, après deux consultations de suivi, à interpréter ses tendances et à être plus réactive en corrigeant les dérives hypo ou hyperglycémiques. Cette hypothèse n'est pas prouvée dans l'étude du groupe EVADIAC¹⁵ avec au contraire une baisse plus importante de l'HbA1c à 3 mois qu'à 6 mois et un an.

La baisse de l'HbA1c est beaucoup plus importante chez les patients ayant un taux initial > 9% ce qui explique pourquoi les indications de la MCG sont réservés aux Patients ayant une HA1c > 10% en Suède et supérieure à 8% en France.

En ce qui concerne la variabilité glycémique et la glycémie moyenne, les résultats obtenus sont difficilement interprétables car ne peuvent pas être comparés à un groupe contrôle. Il aurait été intéressant de prévoir une période où le patient porte le système en aveugle afin de constater l'efficacité du système sur la variabilité glycémique. Par ailleurs, il existe un biais dans le recueil de données de la glycémie moyenne et des AUC car la plupart des rapports ont été analysés de manière

rétrospective et même si la moyenne des rapports était rapportée sur une période d'environ trente jours, celle-ci pouvait varier en fonction du téléchargement effectué.

5. Perspectives

L'utilisation des capteurs apparaît donc comme une aide supplémentaire pour évaluer la dose d'insuline quotidienne et éviter les hypoglycémies. Cependant, il existe encore de nombreuses perspectives pour améliorer la délivrance de l'insuline et tenter de reproduire le schéma de sécrétion physiologique. L'insuline délivrée avec des pompes sous forme de patch³⁹ pourrait améliorer l'équilibre métabolique en évitant les hyperglycémies liées aux problèmes de plicatures ou obstructions de cathéters. Ces innovations technologiques permettent de contribuer au projet de système en boucle fermée ou « pancréas artificiel » où le but est d'établir un algorithme propre à chaque patient, qui pourra déterminer la dose d'insuline à délivrer automatiquement à partir des données délivrées par le capteur et des informations fournies par le patient sur ce qu'il mange et sur son activité physique. Une étude multinationale⁴⁰ a testé ce système en boucle fermée sur 20 patients diabétiques (dont 3 suivis à Montpellier) et a montré qu'il permettait une réduction significative du nombre d'hypoglycémies nocturnes (de 23 à 5 épisodes) et une augmentation du temps passé dans les objectifs glycémiques (3,5 mmol/l à 7,8 mmol/l) de 64% à 78% chez les adultes diabétiques de type 1. Chez les enfants, ce système utilisé la nuit permet aussi une baisse des hypoglycémies nocturnes⁴¹.

VI. Conclusion

TITRE : Mesure Continue de glucose : ce système a-t-il répondu aux attentes initiales du patient dans la prise en charge de son diabète ?

La mesure en continu du glucose (MCG) avec affichage en temps réel a prouvé dans plusieurs grandes études randomisées son efficacité sur l'équilibre métabolique en diminuant l'HbA1c et la variabilité glycémique sans augmenter le nombre d'hypoglycémies. Ce système n'est pour le moment pas remboursé en France et son indication est donc limitée. Il existe peu de données dans la littérature, concernant ce système, sur le changement de comportement du patient dans la prise en charge de son diabète et sur la prévention des hypoglycémies sévères. Au CHU de Grenoble, 35 patients ont bénéficié jusqu'à présent de la pose d'un dispositif de MCG.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les attentes initiales des patients équipés d'un capteur de glycémie et d'analyser trois ans après le début de l'activité le service rendu. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les changements du comportement du patient avec comparaison du nombre de bolus quotidiens et du temps moyen d'arrêt de la pompe, l'impact sur l'équilibre métabolique avec comparaison de l'HbA1c à 3 mois, la glycémie moyenne et la variabilité glycémique à 1 mois et 3 mois, le nombre d'hypoglycémies sévères et l'utilisation de l'arrêt automatique de la pompe. Nous avons également analysé la procédure de recrutement et de suivi de ces patients au sein de notre centre.

L'étude a été divisée en deux parties. La première est une analyse rétrospective à partir d'un questionnaire remis aux patients sur leurs attentes initiales et le service rendu, des rapports téléchargés de la pompe et des courriers de consultation. La deuxième partie est une étude prospective de sept patients suivis en consultation au moment de la pose du capteur, à un mois et à trois mois, avec analyse des rapports de pompe à chaque consultation et remise d'un questionnaire.

Entre avril 2009 et juillet 2012, 35 patients adultes ont été équipés de capteurs avec un ratio femmes/hommes de 1,9 et un âge moyen de 37 ± 12 ans. Tous étaient diabétiques de type 1 et équipés d'une pompe à insuline externe pour 33 des 35 patients. Au moment de la pose, 13 patients avaient des complications micro ou macroangiopathiques liées au diabète et l'HbA1C moyenne était de 8,1%. Trois indications principales ont été retenues : la prévention des hypoglycémies (25 patients), la baisse de l'HbA1c (22 patients) et l'amélioration de l'équilibre métabolique pendant la grossesse (6 patientes). 25 patients sur 35 ont répondu au questionnaire de satisfaction. On observe

une satisfaction prédominante sur la prévention des hypoglycémies (100% des patients) puis sur le contrôle des hyperglycémies (88%). On observe un bénéfice modéré sur les activités professionnelles et sportives et des inconvénients prédominants sur la qualité du sommeil. 51% des patients ont abandonné le système, ce qui est lié pour la moitié des cas à des difficultés techniques (alarmes, insertion...) ou à une absence de bénéfices attendus. Sur l'étude prospective, le nombre moyen de bolus par jour a augmenté de 39% à 1 mois et de 56% à 3 mois ($p = 0,06$). L'utilisation de l'arrêt temporaire moyen de la pompe a également augmenté de 64% au premier mois et de 34% au troisième mois ($p = 0,09$). Il existe une baisse moyenne de l'HbA1c de 0,31% parmi les 23 patients qui ont utilisé le système au moins 3 mois. Cette baisse est plus importante (-1,15%) parmi les patients ayant une HbA1c initiale supérieure à 9%. Parmi les 17 patients équipés de l'arrêt automatique de la pompe, aucun patient n'a eu d'épisode d'hypoglycémie sévère.

En conclusion, la mesure continue du glucose est une aide supplémentaire intéressante dans la prise en charge du diabète de type 1 car elle sert d'outil d'éducation thérapeutique en rendant le patient plus actif dans la prise en charge de son diabète et a un rôle dans la prévention des hypoglycémies. Des études avec de plus grands effectifs devront être poursuivies afin de mieux cibler les indications. L'utilisation optimale du système passe par un couplage incontournable avec un programme d'éducation thérapeutique spécifique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 03/09/2012



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR S. HALIMI
Pr. Serge HALIMI
Endocrinologie-Diabétologie
Nutrition
C.H.U. de GRENOBLE
6° A - 2° tranche
B.P. 217 X
38043 GRENOBLE CEDEX

VII. Annexe

A. Questionnaire de suivi après la pose du moniteur en continu du glucose interstitiel.

Avant la pose du capteur :

- a. Quelle était votre principale motivation pour porter le capteur en continu, parmi celles listées ci-après ? Classer par ordre de priorité entre 3 (= priorité principale) et 0 (= pas du tout une priorité).
 - Comprendre les variations des glycémies pour avoir un meilleur contrôle sur mes glycémies et améliorer l'HbA1c :
 - Eviter les hypoglycémies sévères :
 - Mieux gérer mes activités professionnelles :
 - Mieux gérer mes activités sportives :

- b. Avez-vous fait des hypoglycémies sévères, c'est-à-dire avez-vous eu besoin de la présence d'une autre personne pour vous resucrer ? (répondre par oui ou non)
Si oui, combien avez-vous fait d'épisodes dans l'année précédente ?

Depuis la pose du capteur :

Modalités de réponse :

Tout à fait d'accord : 3

Plutôt d'accord : 2

Plutôt pas d'accord : 1

Absolument pas d'accord ou pas concerné : 0

- c. Vous sentiez-vous plus en sécurité vis à vis du risque d'hypoglycémie ?
Commentaire :

- d. Vous sentiez-vous plus efficace sur le contrôle de vos glycémies ?
Commentaire :

- e. Avez-vous eu un sommeil de meilleure qualité ?

Commentaire :

f. Avez-vous eu plus de facilité à gérer votre diabète sur votre lieu de travail ?

Commentaire :

g. Avez-vous eu plus de facilité à gérer vos activités sportives ?

Commentaire :

h. Avez-vous eu plus de facilité à gérer votre diabète vis-à-vis de votre entourage ?

Commentaire :

i. Etes-vous globalement satisfait de ce système ?

Commentaire :

j. Avez-vous fait des hypoglycémies sévères, c'est-à-dire avez-vous eu besoin de la présence d'une autre personne pour vous resucrer ? (répondre par oui ou non.)

Si oui, combien ?

k. Avez-vous rencontré des difficultés techniques avec le capteur ? (répondre par oui ou non)

Si oui : lesquelles ?

l. Avez-vous arrêté d'utiliser le capteur ? (répondre par oui ou non)

Si oui :

- Date de l'arrêt :

- Cause de l'arrêt (réponse libre) :

B. Description du dispositif

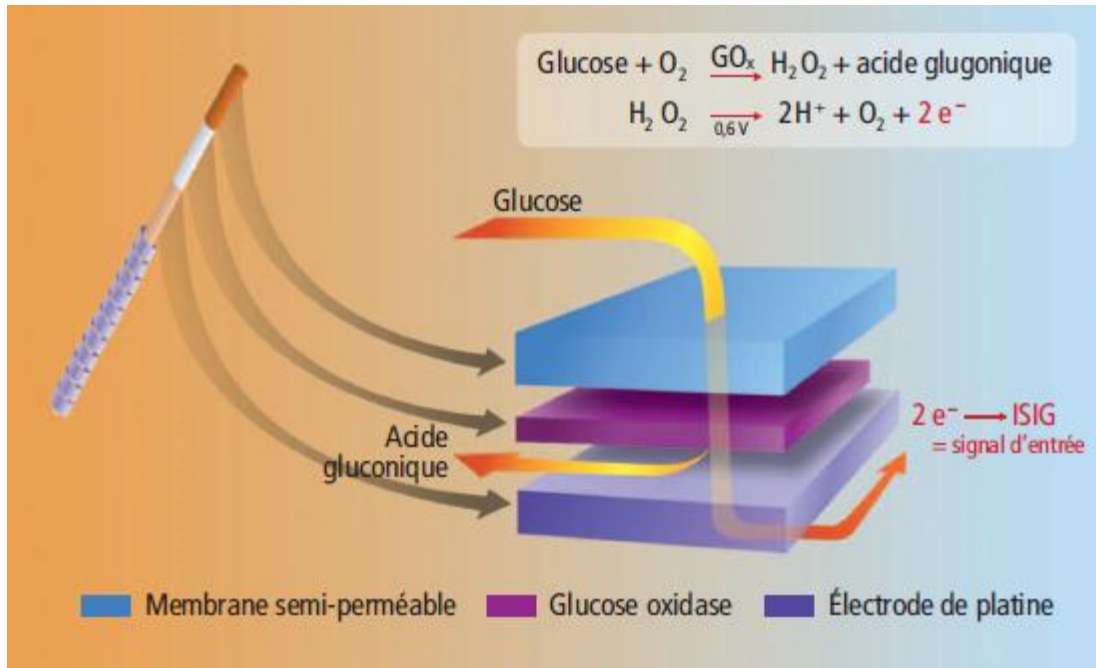


Figure 13 : Mécanisme d'action de la glucose oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique.



Figure 14 : Exemple du système Medtronic avec capteur et transmetteur Minilink® relié à la pompe Paradigm Véo®.

C. Logiciel Care Link Professionnel

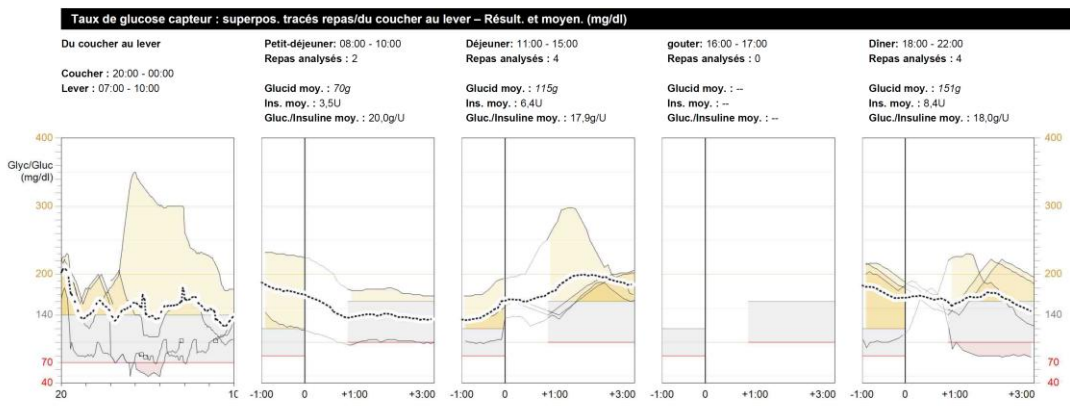
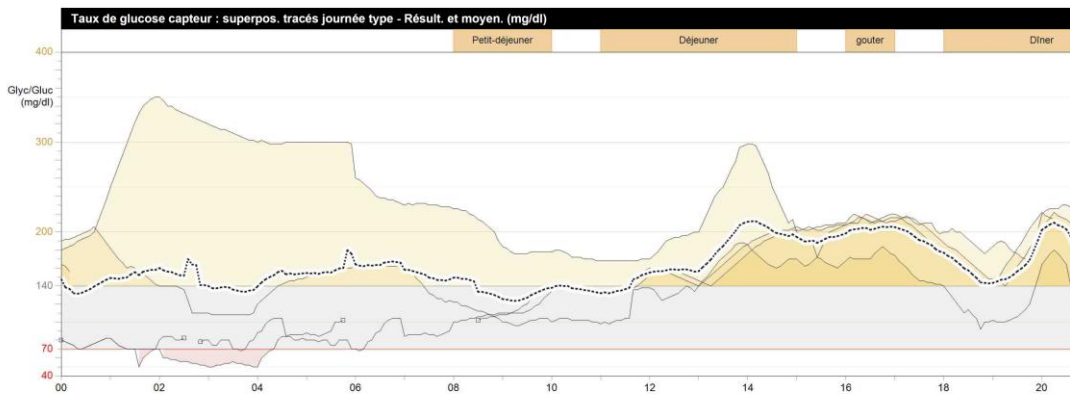
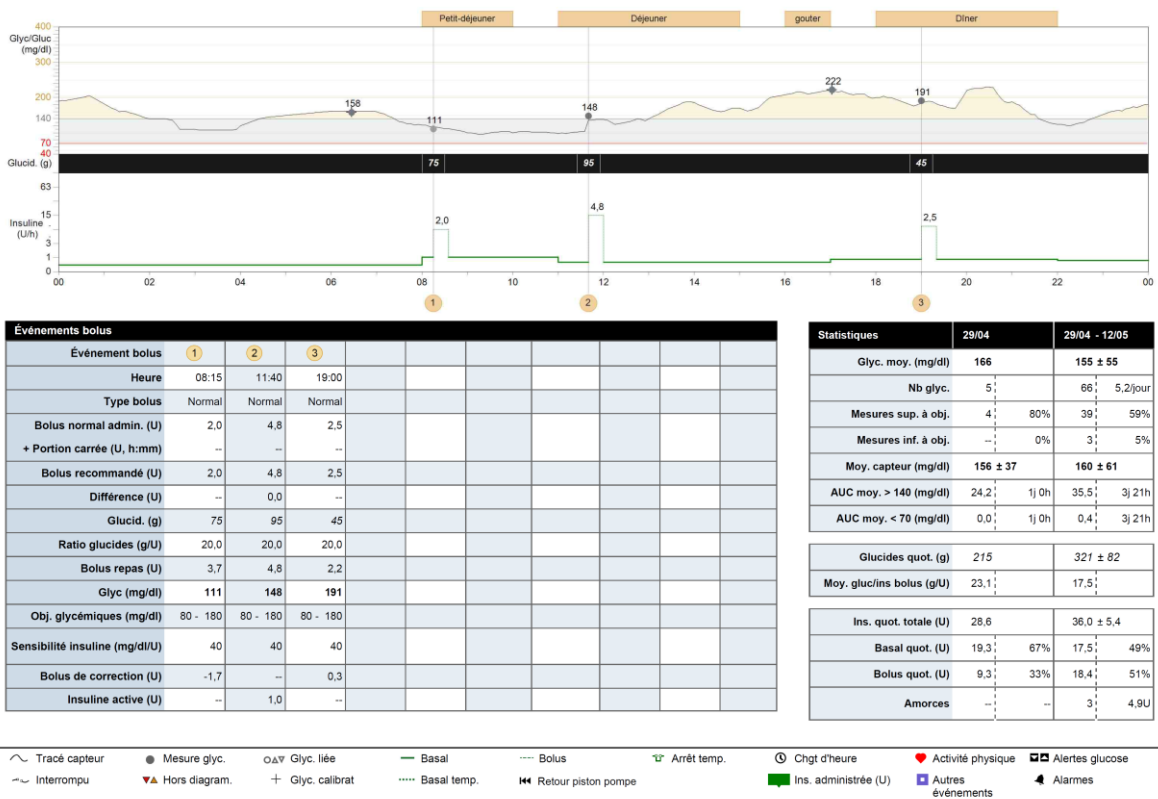


Figure 15 : Exemple de courbes de glycémies interstitielles extraites sur le logiciel Carelink professionnel (Medtronic). Figure supérieure représentant les courbes accumulées et figure inférieure représentant un tracé quotidien

D. Comparaison des capteurs et des transmetteurs

Fabricant / Distributeur	Abbott	Medtronic		Novalab	
Nom commercial	FreeStyle Navigator	Sof-Sensor	Enlite	Dexsensor	Dexsensor G4
Péremption du capteur	18 mois après sortie d'usine	4-6 mois après date de livraison	4-6 mois après date de livraison	4 mois	4 mois
Angle de pose	90°	45-60°	90°	45°	45°
Durée de pose du capteur	5 jours	6 jours	6 jours	7 jours	7 jours
Zones de pose	Abdomen, arrière de la face supérieure du bras.	Abdomen, faces externes du bras et de la cuisse, flanc dorsal.	Abdomen, faces externes du bras et de la cuisse, flanc dorsal.	Abdomen.	Abdomen.
Adhésif	Transparent	Blanc, tissé	Blanc, tissé	Blanc, tissé	Blanc, tissé
Longueur de l'électrode en mm (épaisseur en Ga)	5	10,5 (27)	10,5 (27)	13 (26)	13 (26)
Temps d'imprégnation de l'électrode	< 1 h	20-30 min	5 min	2 h	2 h
Conservation du capteur	4-30°C	2-27°C	2-27°C	2-25°C	2-25°C
Distance minimale insuline / capteur	2,5 cm pour pompe ou stylo	5 cm pour pompe. 7,5 cm pour stylo.	5 cm pour pompe. 7,5 cm pour stylo.	8 cm pour pompe ou stylo.	8 cm pour pompe ou stylo.
Adhésif de protection	Non	Oui	Oui	Non	Non
Plage de lecture (mg/dL)	20-500	40-600	40-600	40-400	40-400

Figure 16 : Comparaison des capteurs en fonction des distributeurs (figure extraite du cahier des dispositifs médicaux³⁾

Fabricant / Distributeur	Abbott	Medtronic			Novalab	
Nom commercial	FreeStyle Navigator	MMT-7700	iPro 2	MiniLink	Dexsensor	Dexsensor G4
Taille et poids	NC – 13,6 g	6x4 cm – 20 g	3,5x2,8 cm – 5,7 g	3,5x3 cm – 10 g	3,8x2,3x1,0 cm – 7 g	3,8x2,3x1,3 cm – 10 g
Pile	Pile à l'oxyde d'argent 357.	3 piles 257 / 303 MD non remplaçables.	Rechargé sur socle connecté à l'ordinateur.	Pile AAA dans le chargeur = 40 charges.	Intégrée, non rechargeable	Intégrée, non rechargeable.
Autonomie de l'enregistreur	30 jours	7 jours	7 jours de mesure après une charge complète et 10 jours supplémentaires après la fin d'un enregistrement de mesure du glucose en continu. Perte des données une fois l'appareil déchargé.	14 jours de mesure après une charge complète.	6 mois	6 mois
Durée de vie de l'émetteur	2 ans	9 mois	18 mois	9-12 mois	18 mois	6 mois
Fréquence des mesures	1 par minute	Toutes les 5 minutes	Toutes les 5 minutes	Toutes les 5 minutes	Toutes les 5 minutes	Toutes les 5 minutes
Glycémies capillaires d'étalonnage	A 1, 2, 10, 24, 72 heures hors période de variation brusque du glucose. Le système peut demander des étalonnages supplémentaires en cas d'instabilité glycémique.	2 à 3 glycémies par plage de 24 h, au minimum. 1 glycémie capillaire toutes les 12 h.	2 à 3 glycémies par plage de 24 h, au minimum 1 glycémie capillaire toutes les 12 heures.	Minimum une valeur par période de 12 h. 3 valeurs par jour classiquement. Etalonnage en dehors des périodes de fluctuation de la glycémie (repas,...).	Toutes les 12 heures, même en période de forte instabilité glycémique.	Toutes les 12 heures, même en période de forte instabilité glycémique.
Voyant de pile	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
Portée transmetteur / récepteur	< 3 mètres	2 mètres	2 mètres	< 2 mètres	< 1,5 mètres	3,6 mètres
Étanchéité	1 mètre sous l'eau pendant moins de 45 minutes, douche, bain.	Douche, piscine	Douche, piscine	Douche, piscine	IPX 5 : jet d'eau. IPX 8 : immersion 2,4 m pendant 24 h.	IPX 5 : jet d'eau. IPX 8 : immersion 2,4 m pendant 24 h.

Tableau 6 : Comparaison des transmetteurs selon les distributeurs, figure extraite du cahier des dispositifs médicaux³

E. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator)³⁸.

Your Target Glucose Values are :

	< 7 years old	7–12 years old	> 12 years old
Pre Meal	90–180	80–150	70–130
Peak Post Meal	<200	<180	<180
Bedtime	110–200	100–180	90–150
Overnight	90–180	80–150	80–150

Pre-Meal Bolus Calculation

- At the start of the study, you will continue to use your current Insulin to carbohydrate ratios, correction factors and basal rates.

- To calculate correction doses, we will set your correction target at _____ mg/dL (80–120) during the day and _____ mg/dL (80–150) overnight. Smart pump patients will use 3–5 hour duration of action for the “insulin-on-board” calculator.

If your blood sugar is 70 mg/dL or lower: Begin to eat, but do not bolus until your blood sugar is above 80 mg/dL and then cover all of the carbohydrates in the meal.

If your blood sugar is above 70 mg/dL: Do your usual calculation of the amount of insulin needed to cover the carbohydrates in the meal and make a correction for high blood sugar.

Look at the Navigator arrow and make the following adjustments:

- ↑ (90° Up) Increase meal dose by _____ % (20%)
- ↗ (45° Up) Increase meal dose by _____ % (10%)
- → (No change) No change in meal dose
- ↘ (45° Down) Decrease meal dose by _____ % (10%)
- ↓ (90° Down) Decrease meal dose by _____ % (20%)

ALERTS

High Alert

- We will set the high alert at _____ mg/dL (250–260) and the projected high alert at medium.

- If the high or projected high alarm goes off during the day, check to make sure that you took your pre-meal or correction dose. If not, take the amount of insulin that you should have, as shown above.

- If you did take your meal bolus, then wait at least 2 hours before taking a correction dose, since there may be a lot of insulin left over from your last bolus.

- The correction dose should be calculated to correct to _____ mg/dL (80–120) during the day and _____ mg/dL (80–150) during the night.

- If you are using a “smart pump”, use the dose calculator to determine the amount of the correction dose (as per guidelines above).

Low Alert

- We will set the low alert at _____ mg/dL (60–70)

- If the low alert goes off then treat with about 15 grams of carbohydrate.

- If the predicted low alert goes off, then treat with about 10 grams of carbohydrate.

You should check your blood sugar level with the Freestyle meter anytime a high or low alarm/event goes off in the first 2 weeks (high or low event is considered first alarm in a one-hour period). Your blood sugar will not need to be tested again for the next hour if the alarm continues. You should also check your blood sugar with the Freestyle meter if you have symptoms that are not consistent with Navigator values (for example: you feel low, but the Navigator does not show that you are low).

BASAL RATES

Adjusting overnight basal rates

You should review your Navigator blood sugar levels once or twice a week. If you find a blood sugar pattern not in the target range described above on at least 2 out of 3 nights, you should

think about making a change to your overnight basal rates.

Before changing basal rates you should also make sure that there aren't other reasons for high or low nighttime blood sugar levels, such as:

- Bedtime correction doses
- Missed meal or snack boluses
- Extremes in physical activity
- Meals with high fat or protein contents
- Illness
- Infusion site problem

Overnight blood sugar and basal rate patterns:

- Should be broken down into 2–4 hour time periods as set in the Navigator software: bedtime is 9 PM to midnight, nighttime is midnight to 4 AM, and prebreakfast (or dawn) is 4AM to 7 AM.
- Blood sugar patterns that suggest a change in the basal rate is needed are those where the blood sugar level is too high or too low or if the blood sugar level goes up or down by more than 20–30 mg/dL over the 3 to 4-hour time period.
- When there is a pattern for too high or too low blood sugar values in a given time period, then an adjustment should be made in the basal rate(s) beginning 1 hour **before** that time period. Example: There is a trend for your blood sugar levels to go up quickly between 4 and 7 AM. You should increase the basal rate beginning at 3 AM.
- Frequent small adjustments in the 0.025–0.1 U/hr are generally preferred over large changes.

Adjusting Daytime Bolus and Basal Rates

For adjustments of daytime doses: divide the day into time periods of about 3 hours. For example, on a typical school day: breakfast is 7AM to 10AM, pre lunch is 10AM to Noon, post lunch is noon to 3 PM, pre dinner is 3PM to 6PM, and Dinner is 6PM to 9 PM.

- Change the insulin to carbohydrate ratios if your blood sugar levels are too high or too low 2–3 hours after the meal.
- Change basal rates if the blood sugar values before the next meal are too high or low.

For example, if an increase in the bolus dose before breakfast leads to good blood sugar levels after breakfast, but low blood sugar values before lunch, then lower the basal rate between breakfast and lunch.

Writing Committee

Bruce Buckingham, MD, Dongyuan Xing, MPH, Stu Weinzimer, MD, Rosanna Fiallo-Scharer, MD, Craig Kollman, PhD, Nelly Mauras, MD, Eva Tsalikian, MD, William Tamborlane, MD, Tim Wysocki, PhD, ABPP, Katrina Ruedy, MSPH, Roy Beck, MD, PhD

The DirecNet Study Group

Clinical Centers: (Listed in alphabetical order with clinical center name, city, and state. Personnel are listed as (PI) for Principal Investigator, (I) for co-Investigator and (C) for Coordinators.) (1) **Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado, Denver, CO:** H. Peter Chase, MD (PI); Rosanna Fiallo-Scharer, MD (I); Laurel Messer, RN (C); Barbara Tallant, RN, MA (C); (2) **Department of Pediatrics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA:** Eva Tsalikian, MD (PI); Michael J. Tansey, MD (I); Linda F. Larson, RN (C); Julie Coffey, MSN (C); Joanne Cabbage (C); (3) **Nemours Children's Clinic, Jacksonville, FL:** Tim Wysocki, PhD, ABPP (PI); Nelly Mauras, MD (I); Larry A. Fox, MD (I); Keisha Bird, MSN (C); Kim Englert, RN (C); (4) **Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Stanford University, Stanford, CA:** Bruce A. Buckingham, MD (PI); Darrell M. Wilson, MD (I); Jennifer M. Block, RN, CDE (C); Paula Clinton, RD, CDE (C); Kimberly Caswell, APRN; (5) **Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT:** Stuart A. Weinzimer, MD (PI); William V. Tamborlane, MD (I); Elizabeth A. Doyle, MSN (C); Heather Mokotoff, MSN (C); Amy Steffen (C); **Coordinating Center: Jaeb Center for Health Research, Tampa, FL:** Roy W. Beck, MD, PhD; Katrina J. Ruedy, MSPH; Craig Kollman, PhD; Dongyuan Xing,

VIII. Bibliographie

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* **329**, 977–986 (1993).
2. Hirsch, I. B. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 2232–2238 (2009).
3. Genay, S., Fulcrand, J. & Décaudin, B. Pompes à insuline et capteurs de glucose interstitiel. **243**, 25–35 (2012).
4. Bequette, B. W. Continuous glucose monitoring: real-time algorithms for calibration, filtering, and alarms. *J Diabetes Sci Technol* **4**, 404–418 (2010).
5. Vaddiraju, S., Burgess, D. J., Tomazos, I., Jain, F. C. & Papadimitrakopoulos, F. Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *J Diabetes Sci Technol* **4**, 1540–1562 (2010).
6. Agrawal, P. *et al.* Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* **5**, 1137–1141 (2011).
7. Reznik Y. et Joubert M. La mesure en continu du glucose : Quel impact sur l'équilibre glycémique? Quelles indications? Comment l'utiliser en pratique? *Mise au point Cliniques d'Endocrinologie* 107–122
8. Golden, S. H. S. H. *et al.* Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness. 1–309 (2012).
9. Deiss, D. *et al.* Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* **29**, 2730–2732 (2006).
10. O'Connell, M. A. *et al.* Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* **52**, 1250–1257 (2009).
11. Tamborlane, W. V. *et al.* Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1464–1476 (2008).
12. Battelino, T. *et al.* Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **34**, 795–800 (2011).
13. Hermanides, J. *et al.* Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* **28**, 1158–1167 (2011).
14. Bergenstal, R. M. *et al.* Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **363**, 311–320 (2010).
15. Riveline, J.-P. *et al.* Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* **35**, 965–971 (2012).
16. Hirsch, I. B. & Brownlee, M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J. Diabetes Complicat.* **19**, 178–181 (2005).
17. Raccach, D. *et al.* Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* **32**, 2245–2250 (2009).
18. Choudhary, P. *et al.* Insulin Pump Therapy With Automated Insulin Suspension in Response to Hypoglycemia Reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* **34**, 2023–2025 (2011).
19. Ly, T. T., Nicholas, J. A., Retterath, A., Davis, E. A. & Jones, T. W. Analysis of Glucose Responses to Automated Insulin Suspension With Sensor-Augmented Pump Therapy. *Diabetes care* (2012).doi:10.2337/dc12-0052
20. Ryan, E. A. & Germsheid, J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol. Ther.* **11**, 635–639 (2009).

21. Tansey, M. *et al.* Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* **28**, 1118–1122 (2011).
22. Rubin, R. R. & Peyrot, M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* **3**, 1402–1410 (2009).
23. Cemeroglu, A. P. *et al.* Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatr Diabetes* **11**, 182–187 (2010).
24. Markowitz, J. T., Pratt, K., Aggarwal, J., Volkening, L. K. & Laffel, L. M. B. Psychosocial correlates of continuous glucose monitoring use in youth and adults with type 1 diabetes and parents of youth. *Diabetes Technol. Ther.* **14**, 523–526 (2012).
25. Murphy, H. R. *et al.* Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* **337**, a1680 (2008).
26. Chen, R. *et al.* Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **14**, 256–260 (2003).
27. Yogev, Y. *et al.* Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* **101**, 633–638 (2003).
28. Kestilä, K. K., Ekblad, U. U. & Rönnemaa, T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **77**, 174–179 (2007).
29. Vigersky, R. A., Fonda, S. J., Chellappa, M., Walker, M. S. & Ehrhardt, N. M. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **35**, 32–38 (2012).
30. Poinot, D. statistiques pour statophobes.pdf. (2004). perso.univ-rennes1.fr
31. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA* **276**, 1409–1415 (1996).
32. Huang, E. S. *et al.* The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **33**, 1269–1274 (2010).
33. McQueen, R. B., Ellis, S. L., Campbell, J. D., Nair, K. V. & Sullivan, P. W. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost Eff Resour Alloc* **9**, 13 (2011).
34. Braithwaite, R. S., Meltzer, D. O., King, J. T., Jr, Leslie, D. & Roberts, M. S. What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Med Care* **46**, 349–356 (2008).
35. DeVries, J. H. Continuous glucose monitoring: coming of age? *Eur J Endocrinol* **166**, 1–4 (2012).
36. Peyrot, M. & Rubin, R. R. Behavioral and Psychosocial Interventions in Diabetes A conceptual review. *Diabetes Care* **30**, 2433–2440 (2007).
37. Jenkins, A. J. *et al.* An algorithm guiding patient responses to real-time-continuous glucose monitoring improves quality of life. *Diabetes Technol. Ther.* **13**, 105–109 (2011).
38. Buckingham, B. *et al.* Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes* **9**, 142–147 (2008).
39. Schaepelynck, P. *et al.* Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab.* **37 Suppl 4**, S85–93 (2011).
40. Kovatchev, B. *et al.* Multinational Study of Subcutaneous Model-Predictive Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes Mellitus: Summary of the Results. *J Diabetes Sci Technol* **4**, 1374–1381 (2010).
41. Hovorka, R. *et al.* Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet* **375**, 743–751 (2010).

