



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**HOLTER GLYCEMIQUE :
MESURE AMBULATOIRE DE LA GLYCÉMIE EN CONTINU (CGMS)**

Classement CCAM : non classé – code provisoire : nut024

OCTOBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **octobre 2006**

© **Haute Autorité de santé – 2006**

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Sophie BLANCHARD, docteur ès sciences, Chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille CECCHIN, Documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie LASCOLS, sous la direction du Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le secrétariat ont été réalisés par Félix MULLER.

.....
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae LEE-ROBIN
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
SYNTHÈSE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
CONTEXTE	14
I. PATHOLOGIE CONCERNÉE : DIABÈTE	14
I.1. Contrôle métabolique par HbA1c.....	15
I.2. Variations glycémiques et épisodes hypoglycémiques	16
II. LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA GLYCEMIE	17
II.1. Technique de mesure de la glycémie en continu.....	17
II.2. Technique de mesure de la glycémie ponctuelle	19
II.3. Place de la mesure de la glycémie en continu.....	19
III. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	19
IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES	19
ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	20
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	20
I.1. Sources d'informations.....	20
I.2. Stratégie et résultats de la recherche	20
I.3. Critères de sélection des articles	22
II. EFFICACITÉ DE L'ACTE	22
II.1. Les rapports d'évaluation technologique.....	22
II.2. Contrôle métabolique HbA1c	23
II.3. Déviations glycémiques (hypoglycémies, hyperglycémies)	26
III. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE	30
IV. DESCRIPTION DE LA PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE	31
V. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE	31
POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	32
I. EMERGENCE ET DÉVELOPPEMENT DE L'ACTE DE CGMS	33
II. POSITION SUR LA LITTÉRATURE	33
III. INDICATIONS DE LA CGMS	34
IV. POPULATION CIBLE	34
V. CRITÈRES DE JUGEMENT D'EFFICACITÉ	34
VI. TECHNIQUES ALTERNATIVES ET PLACE DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE	35

VII. CONDITIONS D'EXÉCUTION ET DE FORMATION.....	35
CONCLUSION.....	36
I. INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE.....	36
II. INTÉRÊT EN SANTÉ PUBLIQUE.....	36
III. AVIS.....	37
ANNEXES.....	38
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS.....	38
II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL.....	40
III. ACTES EXAMINÉS AU COURS DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	40
IV. AUTRE ANNEXE.....	40
RÉFÉRENCES.....	52
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.....	56

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte « holter glycémique : mesure en continu de la glycémie (*Continuous Glucose Monitoring System*, CGMS) ».

Cette évaluation a été demandée par la Société française d'endocrinologie (SFE) et l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) en raison de l'émergence de cet acte.

La Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de cet acte pour rendre un avis sur son inscription dans la Classification commune des actes médicaux (CCAM) et sur les conditions de réalisation de cet acte.

CONTEXTE

La mesure en continu de la glycémie est une technologie de surveillance glycémique qui permet d'obtenir, *a posteriori* ou en temps réel, le profil glycémique des patients de manière continue sur une période de plusieurs heures ou de quelques jours.

Cet acte est proposé à l'évaluation dans la prise en charge des patients diabétiques sous insulinothérapie.

EVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées, et la position des professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire sur les articles publiés entre janvier 1995 et décembre 2005 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, Embase, Pascal, *Cochrane Library*, *National Guideline Clearinghouse* et *INAHTA HTA Database*). Trois cent quatre vingt documents ont été obtenus, 38 sont cités dans le document, 15 ont servi à l'analyse de la littérature.

Analyse critique des données de la littérature

Publications étudiées

Seuls les rapports d'évaluation, les études comparatives et les séries de cas prospectives rapportant de l'impact de la mesure en continu de la glycémie (CGMS) sur le traitement et la prise en charge des patients diabétiques ont été sélectionnés.

Deux rapports d'évaluation, 7 études contrôlées randomisées et 6 séries de cas prospectives ont répondu à ces critères.

Indications

Deux indications ont été identifiées dans la littérature :

- le contrôle métabolique déséquilibré ;
- la détermination des déviations glycémiques.

Efficacité

- Le contrôle métabolique.

Le contrôle métabolique du patient diabétique s'évalue par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Le taux HbA1c varie de 4 à 6 % chez une personne non diabétique. Il est supérieur à

6 % chez un patient diabétique. Le diabète est considéré comme non équilibré quand le taux d'HbA1c est supérieur à 6,5 - 7 % malgré les traitements pratiqués.

Il a été démontré que les complications liées au diabète peuvent être prévenues par l'amélioration de l'équilibre glycémique. Ainsi, une diminution de 0,9 % du taux d'HbA1c permet de réduire la mortalité liée au diabète de 10 %, la survenue de complications microvasculaires (rétinopathies, néphropathies, neuropathies) de 25 % et les infarctus du myocarde de 16 %.

L'objectif prioritaire pour la prévention des complications liées au diabète est la normalisation impérative des glycémies vers des taux HbA1c les plus près de la norme (4 à 6 %).

- Deux rapports d'évaluation réalisés en 2001 et 2004 traitant de l'état des lieux de la technologie CGMS ont été analysés.

Une évaluation française du holter glycémique en matière de sécurité et d'efficacité diagnostique basée sur 1 étude comparative randomisée (ECR) et 9 études prospectives a été réalisée en 2001. Le comparateur est l'autosurveillance capillaire intensive, ou *Self Monitoring Blood Glucose* (SMBG). Ce rapport a conclu qu'en théorie le CGMS répondait aux recommandations des sociétés savantes pour une plus grande autonomie des patients diabétiques dans la prise en charge et la gestion de leur maladie mais que le faible nombre de publications nécessitait des études supplémentaires sur les indications et le bénéfice de l'équilibre glycémique obtenu.

Une évaluation australienne du holter glycémique a été réalisée en 2004. Cette évaluation a été basée sur 11 études : une seule étude randomisée comparative jugeant de l'efficacité sur la prise en charge du patient (amélioration du taux HbA1c et détection accrue des hypoglycémies), 6 études (1 ERC, 1 étude niveau IIIb, 4 études niveau IV) jugeant de la sécurité, 10 de l'exactitude diagnostique.

Cette évaluation a conclu que la CGMS ne peut se substituer à la SMBG pour le contrôle glycémique mais que la CGMS peut compléter les tests classiques de glycémie par SMBG et se révéler utile pour la prise en charge du diabète, en particulier pour l'évaluation des profils hypoglycémiques.

- Six études randomisées comparatives ont évalué l'impact de la CGMS sur le contrôle métabolique par rapport à celui de l'autosurveillance capillaire intensive SMBG avec 4 mesures par jour, pratique recommandée pour une amélioration du contrôle métabolique chez les diabétiques sous insulinothérapie.

Les résultats des études randomisées comparatives sont homogènes. Au total, dans 5/6 études, à la fin des études, après ajustement du traitement thérapeutique sur la base des valeurs CGMS ou SMBG, les baisses des taux HbA1c (de 0,2 à 0,8 %) observées pour la CGMS ne sont pas significativement différentes des baisses observées dans les groupes SMBG.

D'après ces études, la CGMS comme acte d'ajustement thérapeutique n'entraîne pas un meilleur contrôle glycémique qu'une SMBG intensive.

Cependant, ces résultats sont à nuancer par les paramètres suivants, à savoir :

- la faiblesse des effectifs des études (5/6 études) ;
- l'amélioration des taux HbA1c dans les bras contrôle du fait de l'observance des patients à une SMBG intensive. Or l'autosurveillance par SMBG intensive bien qu'elle soit recommandée n'est pas suivie dans la réalité par les populations diabétiques, encore moins par les enfants diabétiques.

Le standard SMBG pour le contrôle glycémique n'est peut être pas le meilleur comparateur pour la technique CGMS.

Pour ces raisons, on ne peut donc conclure quant à l'intérêt du CGMS sur le contrôle glycémique par rapport au contrôle standard SMBG recommandé.

- Quatre études prospectives ont évalué l'impact de la CGMS sur le contrôle métabolique avec pour critère de jugement principal l'amélioration du taux HbA1c.

Les résultats des 4 études prospectives sont homogènes et similaires.

Les études prospectives ont montré une amélioration du contrôle glycémique. Toutes les études ont montré une amélioration du contrôle glycémique avec une baisse significative des valeurs du taux HbA1c comprise entre 0,2 % et 1,35 % après ajustement du traitement thérapeutique sur la base des valeurs CGMS.

Ces résultats sont à nuancer par les paramètres suivants, à savoir : la faiblesse des effectifs des études prospectives, la réalisation d'une autosurveillance par SMBG intensive réalisée par les patients, même si les ajustements thérapeutiques n'ont pas été réalisés sur leurs valeurs.

- La détermination des fluctuations glycémiques

Il a été suggéré que les déviations de la glycémie pourraient jouer un rôle important dans le développement des complications du diabète. Le degré d'instabilité glycémique chez le patient sous insulinothérapie est lié essentiellement à la fréquence et à la durée d'épisodes hypoglycémiques et d'épisodes d'hyperglycémie sur un cycle de 24 heures.

Les hypoglycémies sont une complication majeure dans la prise en charge du patient diabétique sous insulinothérapie. Les hypoglycémies surviennent en cas d'inadéquation entre les doses d'insuline administrées et les besoins (efforts physiques non préparés, alimentation insuffisante, dosage inapproprié).

L'objectif pour la prévention des complications du diabète d'un contrôle glycémique de 7 % pour un diabétique sous insulinothérapie se fait au prix d'un risque statistique de 2 à 3 hypoglycémies modérées diurnes par semaines, auxquelles il faut ajouter un risque d'hypoglycémies nocturnes fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques.

- Les 7 études comparatives et 5 études prospectives retenues ont montré l'existence, par la réalisation d'un profil glycémique continu, d'événements glycémiques non détectables par une SMBG intensive, avec, en outre, le diagnostic d'hypoglycémies asymptomatiques, nocturnes ou diurnes, rebonds hyperglycémiques, phénomène de l'aube ou phénomène de Somogyi.

En ce qui concerne la durée des distorsions glycémiques, les résultats de 2 études comparatives évaluant ce paramètre sont homogènes et similaires avec mise en évidence d'une baisse significative de la durée des événements hypoglycémiques après ajustement thérapeutique basé sur les valeurs de la CGMS, avec, respectivement, une baisse de la durée des hypoglycémies totales de 38 % ($p = 0,009$) et une baisse de la durée des hypoglycémies diurnes et nocturnes comprise entre 21 % et 38 % ($p < 0,001$).

Sécurité

Aucune complication associée à cet acte n'a été relevée dans la littérature.

Place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique

La CGMS est un acte diagnostique des variations glycémiques (hypoglycémies essentiellement) suspectées ou asymptomatiques.

La CGMS est un acte complémentaire à la SMBG quand cette dernière n'est pas efficace pour l'obtention d'un contrôle métabolique selon les normes recommandées chez le patient diabétique.

Conditions d'exécution

Aucune condition d'exécution particulière n'a été relevée dans la littérature.

Impact sur la santé de la population, le système de soins et les programmes de santé publique

Aucune étude évaluant l'impact de la CGMS en santé publique n'a été relevée dans la littérature.

Position du groupe de travail

Indications

Le groupe de travail a considéré que l'indication de la CGMS est l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées) et/ou présentant des hypoglycémies sévères ou récurrentes et/ou suspects d'hypoglycémies.

Par ailleurs, les experts ont souhaité relever l'importance de la détermination des hypoglycémies chez les enfants diabétiques de type 1 dans la mesure où leur physiologie propre, différente des adultes, et leur absence de compétence à la réalisation d'une SMBG, les rendent sujets à des complications graves en cas d'événements hypoglycémiques sévères.

Les experts ont indiqué que les objectifs de l'examen sur la prise en charge thérapeutique du patient sont l'ajustement du traitement ainsi que l'éducation du patient.

Efficacité

- Un contrôle métabolique déséquilibré

En ce qui concerne l'indication du contrôle métabolique, le groupe a voulu souligner la différence entre les résultats publiés dans la littérature et les données obtenues dans leur pratique de la CGMS. Le groupe explique ces disparités par les faits suivants :

- la participation des patients inclus dans les études, en particulier au niveau des études contrôlées randomisées qui se traduit par des groupes contrôle ne reflétant pas la population générale. La motivation et la compliance à l'autosurveillance intensive dans les bras contrôle des études disponibles dans la littérature ne correspondent pas à celles des patients observées dans la vie réelle par les experts ;
- l'existence d'événements non traduisibles (fluctuations glycémiques pathologiques) par le seul contrôle métabolique HbA1c, alors que ce taux est le critère principal d'efficacité retenu dans ces études.

- La détermination des déviations glycémiques.

En ce qui concerne l'indication de détermination des fluctuations glycémiques, les experts sont en accord avec les résultats de la littérature quant à l'intérêt de la CGMS.

- L'éducation des patients diabétiques

Les experts ont également signalé l'utilité de la CGMS comme outil pédagogique. Ils se sont accordés à souligner le fort impact de l'acte de CGMS sur l'éducation du patient et sa qualité de vie (compréhension des fluctuations glycémiques, acceptation de traitement ou des ajustements thérapeutiques, amélioration de l'observance des recommandations concernant leur maladie...).

Place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique

Cet acte est à proposer selon les experts lorsque l'autosurveillance glycémique n'a pas permis une prise en charge optimale du patient.

La technique alternative à la CGMS est une autosurveillance glycémique intensive définie selon les experts comme la réalisation d'au moins 8 contrôles par jour pendant plusieurs jours consécutifs, praticable en général en hospitalisation.

Cependant, les experts veulent souligner que cet examen ne fournit pas les informations en continu qui sont propres au CGMS et pour lesquelles il n'y a pas d'alternative.

De plus, le groupe a tenu à noter l'importance pour la prise en charge du patient de l'obtention de mesures de la glycémie en ambulatoire, correspondant à la vie réelle du patient plutôt que celles obtenues lors d'une hospitalisation, qui peuvent entraîner une différence (rythme de vie, alimentation, activités...).

Conditions d'exécution

Les experts ont défini la formation des praticiens et des patients ainsi que l'environnement nécessaire à l'acte de la manière suivante :

Formation nécessaire :

- cet acte technique simple est lié directement à une prise en charge thérapeutique d'une population particulière de patients présentant les caractéristiques données dans les indications ;
- cet acte doit être indiqué, réalisé et interprété par des spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition, médecine interne et pédiatrie. Ces spécialistes doivent être formés auprès d'autres spécialistes en ayant la pratique ;
- le patient doit être habitué au contrôle capillaire de la glycémie et être formé à ce type d'enregistrement par le spécialiste.

Environnement nécessaire : logiciel d'analyse et ordinateur.

Population cible

La population cible est la population diabétique sous insulinothérapie présentant malgré les recommandations d'autosurveillance un déséquilibre métabolique ($HbA_{1c} > 7-8\%$) ou suspectés d'hypoglycémies.

L'estimation par les experts de la population cible concernée par la CGMS est d'environ 25 % des patients sous insuline, et de 5 % des patients sous traitements antidiabétiques oraux (ADO) mal contrôlés.

CONCLUSION

Intérêt diagnostique

Les indications de la CGMS sont les suivantes :

- l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées) ;
- l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques présentant des hypoglycémies sévères ou récurrentes ;
- l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques suspectés d'hypoglycémies.

Les critères d'efficacité de l'acte CGMS sont la détection et la diminution des épisodes hypoglycémiques (littérature et avis d'experts), l'amélioration du contrôle glycémique (littérature et avis d'experts) et, l'éducation de patients à l'insulinothérapie (avis d'experts).

La CGMS est un test simple à réaliser, sans complications majeures.

Cet acte est complémentaire à l'autosurveillance glycémique intensive lorsque celle-ci n'a pas permis une prise en charge optimale du patient (hors valeur cible recommandée).

Cet examen fournit des informations en continu sur la glycémie et pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives.

Intérêt en santé publique

Aucune donnée sur l'impact en santé publique n'a pu être relevé dans la littérature. Cependant, la CGMS s'inscrit comme acte complémentaire dans la stratégie de meilleure prise en charge des patients diabétiques. Il peut donc être supposé que ce test a un intérêt potentiel en santé publique pour les raisons suivantes :

- gravité de la pathologie et des complications associées au diabète, notamment lorsqu'il est mal contrôlé ;
- taille de la population diabétique (prévalence du diabète DT1 estimée à 0,25 % (soit 140 000 personnes environ en France), et prévalence du diabète DT2 estimée à 3,5 % (soit environ 2 millions personnes) ;
- augmentation de la population cible des diabétiques sous insulinothérapie suite aux recommandations pour la prévention des complications graves associées au diabète. En France, 20 % des patients diabétiques sont sous insulinothérapie avec 14,7 % des diabétiques (n = 260 000) traités par insulinothérapie seule, et 5,3 % des diabétiques (n = 76 000) traités par association d'injection d'insuline et de traitements oraux ;
- importance de la population des diabétiques hors valeurs cibles recommandées (25 % environ selon les experts).

Avis

Au vu de ces données (données de la littérature et consensus d'experts obtenu en groupe de travail), le service attendu de cet acte est considéré comme suffisant.

Dans l'indication d'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées), l'amélioration du service attendu (ASA) est jugée modérée (III) eu égard à l'importance des complications graves associées à la pathologie.

Dans les indications d'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques présentant des hypoglycémies sévères ou récurrentes et/ou suspectés d'hypoglycémies, l'amélioration du service attendu (ASA) est jugée modérée (III) par rapport à la stratégie conventionnelle car la CGMS permet l'obtention de données de la glycémie en continue indisponibles par des techniques alternatives. Elle correspond dans ce cas à un besoin non couvert.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA : *American Diabetes Association*

ALFEDIAM : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques

ANZHSN : *Australian and New Zealand Horizon Scanning Network*

CEDIT : Comité d'évaluation et de diffusion de l'innovation technologique

CGMS : *Continuous Glucose Monitoring System*

CSII : *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*

CVD : *Cardio Vascular Diseases*

DCCT : *Diabetes Control and Complications Trials*

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

ECR : Etudes randomisées contrôlées

FDA : *Food and Drug Administration*

HbA1c : Hémoglobine glyquée 1Ac

MDI : *Multiple Daily Injection*

OGTT : *Oral Glucose Tolerance Test*

SFE : Société française d'endocrinologie

SFN : Société française de nutrition

SMBG : *Self Monitoring Blood Glucose*

UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

WHO : *World Health Organization*

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de la décision d'admission de ces actes au remboursement par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

L'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R.162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte « holter glycémique : mesure en continu de la glycémie (CGMS) ». Cette évaluation a été demandée par la Société française d'endocrinologie (SFE) et l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) en raison de l'émergence de cet acte.

CONTEXTE

I. PATHOLOGIE CONCERNÉE : DIABÈTE

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Le diabète se caractérise par une hyperglycémie.

Selon les normes émises par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1) et celles de l'Anaes (2) :

- Est considéré comme diabétique, un sujet présentant à deux reprises :
 - une glycémie à jeun (après au moins 8 heures de jeûne) supérieure ou égale à 1,26 g/l (7,0 mmol/L) ;
 - ou une glycémie supérieure à 2 g/L (11 mmol/L) deux heures après une prise orale de 75 g de glucose (test OGTT).
- Est considéré comme normal, un sujet ayant une glycémie à jeun inférieure à 1,10 g/L (6,1 mmol/L).
- Sont considérés comme ayant une glycorégulation anormale :
 - les sujets ayant une hyperglycémie modérée à jeun : glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/l (6,1 mmol/L) et inférieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/L) ;
 - les sujets ayant une intolérance au glucose : glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/L) et glycémie supérieure ou égale à 1,40 g/l (7,6 mmol/L) et inférieure à 2 g/l (11,1 mmol/L) deux heures après une prise orale de 75 g de glucose.
- Il existe différents types de diabète classés en 4 groupes (3,4) :
 - le diabète de type 1 qui se caractérise par la destruction des cellules β du pancréas conduisant à la perte de la capacité sécrétoire de l'insuline (4). Différentes formes de diabète de type 1 sont distinguées dont le diabète de type 1A auto-immune et le diabète de type 1B idiopathique ;
 - le diabète de type 2 qui se caractérise par la perte progressive des capacités sécrétoires de l'insuline accompagnée d'une augmentation de la résistance à l'insuline ;
 - les diabètes résultant d'autres causes (défauts génétiques dans la fonction sécrétrice des cellules β pancréatiques, défaut génétique dans la sécrétion d'insuline, conséquence de maladies pancréatiques telle que la mucoviscidose, induction par des traitements médicamenteux ou chimiques) ;
 - le diabète gestationnel, diagnostiqué durant la grossesse.

Lorsque l'insulinopénie est totale, la survie des patients dépend de l'apport exogène d'insuline.

- Les traitements insuliniques sont de deux types :
 - injections multiples d'insuline (MDI) avec 1 à 4 injections journalières selon les types d'insulines retenues pour le traitement ;
 - infusion d'insuline par pompe à insuline (CSII).

Chacun de ces traitements est associé à une autosurveillance glycémique réalisée par *Self Monitoring Blood Glucose* (SMBG) pour contrôler la glycémie et adapter les doses d'insuline à la glycémie.

L'incidence mondiale du DT1 est estimée de 2 à 5 % par an avec des variations selon les zones géographiques (4).

En France, la prévalence du diabète DT1 est estimée à environ 0,25 % (soit 140 000 personnes environ) et la prévalence du diabète DT2 à 3,5 % (soit environ 2 millions de personnes) (5).

Les complications microvasculaires liées au diabète sont la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique et la neuropathie diabétique (3,4). Les patients diabétiques présentent aussi un risque d'ulcération des membres inférieurs conduisant à la majorité des amputations du pied réalisées.

Les complications macrovasculaires associées au diabète sont les maladies cardiovasculaires (CVD) qui sont responsables de la majorité des décès des personnes diabétiques, dont 70 % de décès chez les DT2 (4).

Quatre vingt dix pour cent de la population diabétique est de type 2 avec un déclenchement de la maladie à l'âge adulte (> 40ans), bien que depuis quelques années il est rapporté l'apparition de DT2 chez des populations adolescentes, en rapport direct avec le développement croissant de l'obésité (3).

Dix pour cent de la population diabétique est diabétique de type 1. Il s'agit essentiellement d'une population d'enfants et de jeunes adultes. Cinquante à 60 % des patients DT1 ont moins de 16-18 ans (4). En 2002, plus de 1 500 jeunes d'un âge <15 ans ont été admis en ALD diabète^a.

L'assurance maladie a effectué une évaluation de l'évolution de la prévalence et du coût du diabète entre 1998 et 2000 d'après les données statistiques à sa disposition (5). Cette enquête a révélé que 20 % des patients diabétiques sont sous insulinothérapie avec 14,7 % des diabétiques (n = 260 000) traités par insulinothérapie seule, et 5,3 % des diabétiques (n = 76 000) traités par association d'injection d'insuline et de traitements oraux.

Cette même enquête de l'assurance maladie (5) a estimé le coût global de soins donnés aux patients diabétiques à 4,9 milliards d'euros, ce qui représente près de 4,7 % des dépenses de l'assurance maladie. Le coût annuel d'un patient a été estimé à 3 780 euros.

I.1. Contrôle métabolique par HbA1c

En pratique, la mesure du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est devenu le standard de référence pour évaluer le contrôle métabolique du patient diabétique.

Il s'agit du dosage de la fraction A1c de l'hémoglobine (Hb) qui capture le glucose de façon proportionnelle à la glycémie. La durée de vie des globules rouges est de 120 jours. L'hémoglobine glycolysée HbA1c reflète donc la glycémie moyenne sur une période précédant le dosage d'environ 2 à 3 mois. Le taux normal de glycosylation de l'hémoglobine HbA1c est de 4 à 6 %.

Chez un patient diabétique, ce taux HbA1c est supérieur à 6 %.

Or, deux études majeures ont montré l'importance de l'équilibre glycémique dans la prévention des complications du diabète.

L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (6) a démontré que le traitement intensif diminue significativement la survenue des complications

^a Base de données score-santé : <http://www.ameli.fr/247/DOC/1499/article.html>

microvasculaires associées au diabète DT1 (rétinopathies, néphropathies, neuropathies).

L'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (7) concernant le contrôle glycémique dans le diabète DT 2 a démontré que les complications liées au diabète peuvent être prévenues par l'amélioration de l'équilibre glycémique. Ainsi, une diminution de 0,9 % du taux HbA1c permet de réduire la mortalité liée au diabète de 10 %, la survenue de complications microvasculaires (rétinopathies, néphropathies, neuropathies) de 25 % et les infarctus du myocarde de 16 %.

L'objectif prioritaire pour la prévention des complications liées au diabète est la normalisation impérative des glycémies vers des taux HbA1c les plus près de la norme (2,3). Le diabète est considéré comme non équilibré lorsque les taux HbA1c sont au delà de 6,5 % à 7 %.

Le traitement intensif du diabète est devenu la priorité dans la prise en charge des patients diabétiques.

L'autosurveillance glycémique est un composant important pour le traitement intensif du diabète. Une mesure de la glycémie capillaire (SMBG) réalisée 4 fois par jour est indispensable à l'adaptation de l'insulinothérapie. Les recommandations de l'ADA et de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) (3,8-10) indiquent la nécessité de pratiquer quotidiennement plus de 4 mesures de glycémies capillaires, idéalement de 4 à 6.

Le contrôle par glycémie capillaire SMBG est sous optimal chez les enfants DT1.

Seuls 30 % présentent un taux de HbA1c < 8,0 % (11-13). Les patients DT1 en particulier les adolescents ne réalisent que 1 à 2 contrôles SMBG par jour en moyenne (14).

I.2. Variations glycémiques et épisodes hypoglycémiques

Chez le patient diabétique insulino-traité, la variabilité glycémique est directement liée à la perte de l'homéostasie glycémique en rapport avec la diminution puis la carence de sécrétion endogène de l'insuline.

D'autres facteurs exogènes sont associés à l'instabilité glycémique, à savoir, le fractionnement insuffisant des repas et/ou des doses d'insuline, les choix inappropriés sur le plan thérapeutique, les erreurs d'ajustement des doses d'insuline, ou encore une technique d'injection d'insuline inadéquate (15).

Les analyses de l'étude DCCT suggèrent que les valeurs de la HbA1c pourraient ne pas refléter toutes les améliorations observées dans le groupe traité et les auteurs suggèrent que les déviations de la glycémie pourraient jouer un rôle important dans le développement des complications du diabète (6).

Le degré d'instabilité glycémique chez le patient sous insulinothérapie est lié essentiellement à la fréquence et à la durée d'épisodes hypoglycémiques et d'épisodes d'hyperglycémies sur un cycle de 24 heures (15).

Les hypoglycémies surviennent en cas d'inadéquation entre les doses d'insuline administrées et les besoins (efforts physiques non préparés, alimentation insuffisante, dosage) (15).

Les épisodes d'hypoglycémie peuvent être modérés à sévères selon la glycémie sanguine, avec des taux de 35 à 70 mg/mL. Les hypoglycémies faibles se traduisent par des symptômes de tremblements, de palpitations, de sueurs, d'anxiété et peuvent être traitées par ingestion de sucres (10-15g) (4,16). Les épisodes d'hypoglycémie modérés s'accompagnent en outre de symptômes d'alerte neuroglycopenique (troubles visuels, fourmillements des extrémités, sensation de « bizarrerie », ralentissement

intellectuel, troubles de l'humeur, troubles du langage). Les symptômes d'hypoglycémie sévères nécessitent l'assistance d'une tierce personne pour renverser le processus, avec injection de glucose (10-25g) ou injection de glucagon (0,5-1,0mg) car ces épisodes sont associés avec des symptômes de convulsions, de confusion ou de perte de conscience.

La majorité des épisodes hypoglycémiques (40 %) sont asymptomatiques. Les symptômes sont de moins en moins ressentis chez 20 % des patients adultes lors de l'avancée en âge de leur diabète par adaptation de leur système neurovégétatif (17).

Les risques associés aux épisodes d'hypoglycémies sont pour les jeunes patients essentiellement traumatiques par chute et/ou accidents dus aux altérations de leurs fonctions cognitives.

Les hypoglycémies profondes (< 0,2 mg/L) survenant chez les adultes jeunes ne laissent habituellement pas de séquelle cérébrale si leur durée est inférieure à 2 heures.

Cependant, les hypoglycémies répétées, même non sévères chez les jeunes enfants peuvent retentir sur le développement de leurs fonctions supérieures (18).

Une étude de Beregszàsi *et al.* (19) a montré que sur une population de 150 enfants hospitalisés une nuit et dont la glycémie a été suivie d'heure en heure, 47 % ont présenté des hypoglycémies durant la nuit. Quarante neuf pour cent de ces hypoglycémies nocturnes étaient asymptomatiques.

L'étude DCCT (6) a montré chez les patients DT1 une corrélation inverse entre le contrôle glycémique et le risque d'hypoglycémie sévère. Les épisodes d'hypoglycémie sévères sont 2,5 à 3 fois plus fréquents dans les groupes sous thérapie intensive avec SMBG que sous thérapie standard. Les adolescents sont 1,5 fois plus touchés par des hypoglycémies sévères que les adultes dans les deux groupes.

Les hypoglycémies sont une complication majeure dans la prise en charge du patient diabétique sous insulinothérapie. Aussi, un objectif raisonnable pour la prévention des complications du diabète est un contrôle glycémique de 7 % pour un diabétique sous insulinothérapie au prix d'un risque statistique de 2 à 3 hypoglycémies modérées diurnes par semaines, auxquelles il faut ajouter un risque d'hypoglycémies nocturnes fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques (3,18,20).

II. LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA GLYCEMIE

II.1. Technique de mesure de la glycémie en continu

Par convention dans ce dossier, la technique de mesure de la glycémie en continu, ou holter glycémique, sera nommée CGMS ; l'autocontrôle par mesure capillaire, ou glycémie capillaire ponctuelle sera appelée SMBG.

La mesure en continu de la glycémie, la CGMS est une technologie de surveillance glycémique en plein essor. Cette technologie permet d'obtenir, *a posteriori* ou en temps réel, les fluctuations de la glycémie des patients sur toute la période de la mesure.

L'avantage majeur attendu de cette technologie est l'accès à des données glycémiques jusque là inaccessibles par les contrôles capillaires ponctuels de la SMBG standard.

A plus long terme, le développement de cette technologie a pour objectif l'association à l'insulinothérapie par pompe (CSII) en permettant l'ajustement automatique des doses d'insuline à délivrer (21).

Les inconvénients actuels sont liés aux caractéristiques propres à chaque système existant et concernent essentiellement l'exactitude de la mesure, en particulier la corrélation avec les glycémies capillaires.

Cette technologie a pu se développer par l'élaboration d'appareils de surveillance continue de la glycémie depuis 1999.

Le premier système développé a été commercialisé par la société MiniMed Medtronic, sous le nom de *Continuous Glucose Monitoring System* CGMS®. Cet appareil permettant la mesure en ambulatoire et en continu de la glycémie pendant 72 heures a donné son nom générique à la technologie de la CGMS et a été qualifié de Holter glycémique. La majorité des études d'impact sur la prise en charge du patient ont pour objet ces dispositifs CGMS®.

Plusieurs autres dispositifs ont été développés à partir 2001.

A l'heure actuelle, cinq appareils disposent de l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) ou du marquage CE pour leur utilisation en Europe (22,23).

Tous les appareils sont composés d'un détecteur et d'un moniteur.

Le détecteur est sensible au glucose et il est capable d'émettre un signal d'intensité proportionnelle à la concentration de glucose du milieu dans lequel est effectuée la mesure. Ce signal est converti en courant électrique qui va moduler un courant électrique basal émis par le moniteur. Le signal électrique issu du détecteur est rapporté à la concentration de glucose sanguin. Pour cela une calibration entre le signal électrique et la concentration sanguine contemporaine est réalisée au minimum une fois lors de la durée de la CGMS. Les valeurs sont retransmises du détecteur au moniteur. Selon les dispositifs développés, les moyennes des glycémies sont enregistrées par le détecteur toutes les 1 à 10 minutes. Ces données glycémiques sont directement disponibles sur le moniteur en temps réel ou elles sont déchargées sur ordinateur dans le cas d'un affichage *a posteriori*.

Quelque soit l'appareil de CGMS utilisé, cet acte se réalise en trois phases :

- la première inclut les étapes de placement du capteur par l'équipe soignante du patient, l'apprentissage par le patient du calibrage et du fonctionnement de l'appareil ;
- la deuxième phase consiste en la mesure en continu de la glycémie à proprement parler sur la période spécifique au dispositif (12 heures à 3 jours en moyenne) et se réalise en ambulatoire ;
- la troisième phase est le retrait du capteur à la fin de la période de CGMS effectué par l'équipe soignante, l'édition des courbes de glycémies et l'interprétation de celles-ci par le médecin.

Les indications majeures proposées pour la CGMS concernent les diabétiques sous insulinothérapies et sont les suivantes :

- l'amélioration du contrôle métabolique ;
- la détection et l'exploration de la variabilité glycémique que cela soient les épisodes hypoglycémiques (asymptomatiques, nocturnes) ou les épisodes hyperglycémiques.

II.2. Technique de mesure de la glycémie ponctuelle

Les recommandations (2,3,20) concernant la prise en charge du patient diabétique sous insulinothérapie comprennent la détermination du taux HbA1c tous les 3 mois et l'autosurveillance intensive.

L'autosurveillance intensive se réalise par mesure capillaire ponctuelle, la SMBG avec un minimum de 4 mesures par jour (2,3,20).

II.3. Place de la mesure de la glycémie en continu

La CGMS se positionne en acte complémentaire de la SMBG pour pallier aux limites de la SMBG pour l'adaptation d'un traitement sous insuline :

- lors de la mise sous insuline (CSII ou MDI) d'un patient diabétique ;
- lors de l'ajustement thérapeutique dans le cas d'un mauvais contrôle glycémique ou dans le cas de suspicion de variations glycémiques, en particulier d'épisodes hypoglycémiques asymptomatiques.

III. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

La mesure en continu de la glycémie n'est pas inscrit à la CCAM.

Les dispositifs actuellement disponibles en France disposent du marquage CE. Ils ne répondent pas au critère de nécessité d'inscription à la LPPR du fait de leur temps d'implantation sur le patient inférieur à 30 jours.

IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

Tableau 1. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)		Non identifié
Australienne (MBS 2003)		Non identifié
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2005)		Non identifié

ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1. Sources d'informations

Base de données bibliographiques :

- Medline (*National Library of Medicine*, Etats-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut de l'Information Scientifique et Technique, France) ;
- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (Etats-Unis) ;
- INAHTA *HTA Database* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Autres sources :

- Sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Bibliographie des documents consultés.

I.2. Stratégie et résultats de la recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet. La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Le tableau ci-dessous présente la stratégie et les résultats de la recherche en terme de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 2. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Sujets / Types d'études		Période	Nb. de refs
	Termes utilisés		
Recommandations, conférences de consensus		01/95-12/05	110
Etape 1	continuous glucose monitoring/titre,resume OU glucoday/titre,resume OU accu-chek/titre,resume OU glucose/titre,resume,descripteur ET [(CGMS OU continuous monitoring)/titre,resume OU monitoring, physiologic OU monitoring, ambulatory] OU Holter glycémique* OU enregistrement*... continu*... glycem* OU enregistrement*...glycem*...continu* OU mesure*... continu*...glycem* OU mesure*... glycem*... continu* OU enregistrement*... ambulatoire* ...glycem* OU enregistrement*... glycem*... ambulatoire* OU mesure*...ambulatoire*...glycem* OU mesure*...glycem*...ambulatoire* OU diabetes/titre,resume,descripteur ET [(suivi OU monitoring OU sur-veillance OU assessment)/titre OU blood glucose level*/titre,resume OU monitoring, physiologic OU monitoring, ambulatory]		
ET			
Etape 2	- guideline* OU practice guideline OU health planning guidelines OU guideline*/titre OU recommendation*/titre OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU consensus conference/titre OU consensus statement/titre		
Méta-analyses, revues systématiques		01/95-12/05	11
Etape 3	continuous glucose monitoring/titre,resume OU glucoday/titre,resume OU accu-chek/titre,resume OU glucose/titre,resume,descripteur ET [(CGMS OU continuous monitoring)/titre,resume OU monitoring, physiologic OU monitoring, ambulatory] OU Holter glycémique* OU enregistrement*...continu*...glycem* OU enregistrement*...glycem*...continu* OU mesure*...continu*...glycem* OU mesure*...glycem*...continu* OU enregistrement*...ambulatoire* ...glycem* OU enregistrement*...glycem*...ambulatoire* OU mesure*...ambulatoire*...glycem* OU mesure*...glycem*... ambulatoire*		
ET			
Etape 4	- meta-analysis OU meta analysis OU metaanalys*/titre OU meta..analys*/titre OU systematic review OU systematic..review*/titre		
Revues de la littérature		01/95-12/05	155
Etape 3			
ET			
Etape 5	- review literature OU literature review OU review ...effectiveness/titre		
Essais cliniques		01/95-12/05	95
Etape 3			
ET			
Etape 6	- controlled clinical trial* OU randomized controlled trial* OU single-blind method* OU single blind procedure* OU double-blind method* OU double blind procedure* OU random allocation* OU randomization* OU random*/titre OU versus/titre OU compar*/titre		
Publications en français		01/66-12/05	9
Etape 3			
ET			
Etape 7	- Language = french		

I.3. Critères de sélection des articles

Seules les études répondant aux critères suivants ont été sélectionnées :

- les rapports d'évaluation traitant de l'impact de la CGMS sur la prise en charge du patient, par comparaison au traitement de l'autosurveillance réalisée par SMBG ;
- les études comparatives et les séries de cas prospectives évaluant l'impact de la mesure en continu de la glycémie CGMS sur le contrôle glycémique HbA1c par comparaison avec l'autosurveillance réalisée par SMBG ;
- les études comparatives et les séries de cas évaluant l'impact de la mesure en continu de la glycémie sur les déviations glycémiques (hypoglycémies, hyperglycémies...) et leur impact sur le traitement et la prise en charge des patients.

Les facteurs d'exclusions ont été les suivants :

- les études jugeant seulement les performances techniques de la CGMS, par exemple la corrélation des valeurs glycémiques des dispositifs de CGMS avec les valeurs glycémiques capillaires obtenues par SMBG pour validation des caractéristiques techniques des dispositifs ;
- les études de description physiopathologique par CGMS des excursions glycémiques sans évaluation de l'impact de la CGMS sur le traitement et la prise en charge des patients.

Répondant à ces critères, deux rapports d'évaluation (24,25), sept études randomisées contrôlées (ECR) (26-32), six séries de cas prospectives ont été identifiées dans la littérature (33-38).

II. EFFICACITÉ DE L'ACTE

II.1. Les rapports d'évaluation technologique

Deux rapports d'évaluation récents traitant de l'état des lieux de la technologie CGMS ont été analysés, celui du Comité d'évaluation et de diffusion de l'innovation technologique (CEDIT) réalisé en 2001 (24) et celui de *l'Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)* réalisé en 2004 (25).

La méthode d'évaluation du CEDIT (24) est basée sur une revue systématique de la littérature et l'avis d'experts. Les sources de données sont décrites, les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas précisés. Le classement des études retenues pour évaluation n'est pas réalisé par niveau de preuve. Des conflits d'intérêt sont relevés (auteurs ou coauteurs dans 9/10 études).

L'objectif de ce travail est la réalisation d'une évaluation du holter glycémique CGMS® MiniMed en matière de sécurité et d'efficacité diagnostique. Le comparateur est la SMBG.

Sur les 10 études retenues, on compte 1 ERC, 9 études prospectives ou séries de cas. Le CEDIT a conclu qu'en théorie le CGMS® répondrait aux recommandations des sociétés savantes pour une plus grande autonomie des patients diabétiques dans la prise en charge et la gestion de leur maladie. Le CEDIT a conclu que le CGMS® avait fait l'objet de publications peu abondantes et il a rapporté l'accord des experts consultés sur la nécessité d'études d'évaluation sur les indications et le bénéfice de

l'équilibre glycémique obtenu. Le CEDIT a émis des réserves sur les critères de performance du dispositif CMGS®.

Pour ces raisons, suite à cette évaluation, le CEDIT ne préconisait pas la diffusion du CGMS® MiniMed au sein de l'AP-HP. Le CEDIT a cependant soutenu le protocole proposé pour un essai randomisé contrôlé multicentrique au sein de l'AP-HP^a (*tableau 4 en annexe*).

La méthode d'évaluation de l'ANZHSN (25) est basée sur une revue systématique de la littérature. Les sources de données sont décrites, les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés. Le classement des études retenues pour l'évaluation est réalisé par niveau de preuve. Des conflits d'intérêt sont relevés (auteurs ou coauteurs dans 7/11 études).

L'objectif de cette évaluation est la réalisation d'un état des lieux (*Horizon scanning report*) sur la période 1999-2003 concernant la technologie du Gluowatch® G2 biographe en matière de sécurité, d'efficacité diagnostique. La technologie comparative est la SMBG.

Sur les 11 études retenues par l'ANZHSN, un seul ERC (27) (niveau II) juge de l'efficacité du Gluowatch G2 biographe® sur la prise en charge du patient (amélioration du taux HbA1c et détection accrue des hypoglycémies), 6 études (1 ERC, 1 étude niveau IIIb^b, 4 études niveau IV) jugent de la sécurité, 10 de l'exactitude diagnostique.

L'évaluation de l'ANZHSN a conclu que la CGMS ne peut se substituer à la SMBG pour le contrôle glycémique. Cependant, le Gluowatch® G2 biographe peut compléter les tests classiques de glycémie par SMBG et se révéler utile pour la prise en charge du diabète, en particulier pour l'évaluation des profils hypoglycémiques (*tableau 4 en annexe*).

II.2. Contrôle métabolique HbA1c

Pour l'évaluation de la CGMS sur le contrôle glycémique, deux rapports d'évaluation (24,25), 6 études contrôlées randomisées (26-31) et 4 études prospectives (33-36) ont été retenues.

II.2.1. Les rapports d'évaluation

Les résultats des rapports d'évaluation du CEDIT (24) et de l'ANZHSN (25) sont donnés au chapitre précédent II.1.

II.2.2. Les études comparatives

Pour l'évaluation de la CGMS sur le contrôle glycémique, 6 études contrôlées randomisées (26-31) ont été retenues (*Tableau 5 en annexe*).

II.2.2.1. Caractéristiques générales des études comparatives

II.2.3. Méthode

Toutes les études comparatives ont été réalisées sur des séries de patients avec une randomisation par tirage au sort pour la répartition entre les deux groupes CGMS et SMBG. Une étude est un essai comparatif *crossover* avec la réalisation d'un croisement entre une période ouverte pour les valeurs CGMS connues des patients et

^a A notre connaissance, cette étude n'a pas été réalisée

^b Une classification fine par niveau de preuve a été utilisée dans le rapport de l'ANZHSN

des praticiens et une période aveugle pour les valeurs CGMS non connues des patients et des praticiens (30).

Toutes les études ont réalisé les analyses statistiques en intention de traiter et décrivent les caractéristiques des patients dans chaque bras. Une seule étude (28) a calculé le nombre de patients nécessaire avec définition *a priori* des valeurs (différence minimale, delta, risque α et β).

II.2.4. Participants (critères d'inclusion, caractéristiques)

Critères d'inclusion :

- Le critère d'inclusion principal dans les études comparées est un diabète mal équilibré, avec pour tous les cas un taux moyen pour la population recrutée HbA1c ≥ 8 %.

Caractéristiques :

- ces études comparatives comprennent un total de 516 patients.
- toutes les études comparatives ont inclus des diabétiques de type 1 (n = 486) ;
- une seule étude inclut aussi dans sa population cible des patients DT2 (n = 30) (29) ;
- deux études ont pour population cible des patients DT1 adultes (n = 233) avec un âge moyen respectivement de 41 +/- 10 ans (29) et 44,5 +/- 12,6 ans (31) ;
- quatre études ont pour population d'étude des enfants (n = 282) avec un âge moyen qui s'étend de 11,9 +/- 3,3 ans à 12,7 +/- 2,9 ans (26-28,30).

II.2.5. Evaluation des résultats

La technique actuelle de référence recommandée pour assurer le contrôle glycémique est l'autosurveillance glycémique réalisée par des mesures ponctuelles de la glycémie SMBG.

Dans chacune de ces études, tous les patients ont été soumis à une SMBG intensive (de 4 à 8 mesures par jour) selon les recommandations existantes des sociétés savantes. Ce qui ne correspond pas à la pratique habituelle des patients DT1, tout particulièrement à celle des enfants DT1.

L'ajustement thérapeutique des groupes d'interventions CGMS s'est réalisé sur la base des valeurs glycémiques issues de la CGMS. L'ajustement thérapeutique des groupes contrôle SMBG s'est réalisé sur la base des valeurs glycémiques issues de la SMBG intensive.

Les modalités de réalisation de la CGMS dans les groupes CGMS sont spécifiques à chaque étude (durée de la CGMS, fréquence sur la période de l'étude).

Dans ces 6 études, seuls deux types d'appareils de mesure en continu de la glycémie ont été utilisés : le dispositif Glucowatch® G2 biographer de la société Cygnus Inc dans 2 études (27,28) ; le dispositif CGMS® MiniMed, Medtronic Inc dans 4 études (26,29-31).

II.2.5.1. Résultats des études comparatives

Toutes les études randomisées contrôlées retenues ont évalué l'impact de l'ajustement thérapeutique CGMS sur le contrôle glycémique par rapport à une SMBG intensive en effectuant la mesure des taux HbA1c pour chacun des groupes au début de l'intervention (taux de base) puis à 1 mois, à 3 mois et, pour 2 études à 6 mois.

- Une étude sur six (30) révèle une différence significative du taux HbA1c à 3 mois pour le bras ouvert CGMS vs la SMBG : 7,31 % vs 7,65 %, p = 0,011.

- Deux études sur six (26,27) présentent dans un premier temps une différence significative entre les deux groupes CGMS vs SMBG puis les baisses des taux HbA1c ne sont plus significatives entre les deux groupes.
- Dans deux études sur six (29,31) pour un total de 233 patients, une baisse significative entre les taux HbA1c de base et après ajustement thérapeutique est constatée pour le groupe CGMS mais également dans le groupe SMBG intensive (4 à 8 mesures/jour). Ces baisses des taux HbA1c sont du même ordre de grandeur pour les deux groupes CGMS et SMBG, de 0,5 à 0,8 % (Tableau 5).
- Une étude sur six (28) pour un total de 200 patients ne révèle pas de différence significative entre les deux groupes SMBG et CGMS : -0,2 % [95 % CI -0,4 à +0,1].

Au total, dans 5 études sur 6, il n'existe pas de différence significative entre les deux bras CGMS et SMBG à la fin de ces études (*Tableau 6 en annexe*).

Le CGMS n'aboutit pas à un meilleur contrôle glycémique qu'une SMBG intensive.

II.2.5.2. Conclusion

Les résultats des études randomisées comparatives CGMS vs SMBG sont homogènes et en faveur d'une non supériorité de la CGMS sur une SMBG intensive.

Cependant, ces résultats sont à nuancer par les paramètres suivants, à savoir :

- la faiblesse des effectifs des études (5/6 études) pour des baisses des taux HbA1c de l'ordre de 0,2 % à 0,8 % ;
- la baisse du taux HbA1c dans les groupes contrôle ayant subi une SMBG intensive. Un problème de validité externe est à relever, la population du groupe témoin SMBG ne correspondant pas à la population cible.

L'autosurveillance par SMBG intensive (3/4 mesures par jour) bien qu'elle soit recommandée pour une amélioration du contrôle métabolique n'est pas suivie dans la réalité par les populations diabétiques, encore moins par les enfants diabétiques (14). La compliance observée dans les groupes témoins SMBG des études comparatives ne reflète pas celle observée dans la vie réelle et elle doit rendre compte de l'amélioration des taux HbA1c dans ce groupe.

Le standard SMBG intensive pour le contrôle glycémique n'est peut être pas le meilleur comparateur pour la technique CGMS.

On ne peut donc conclure quant à l'intérêt du CGMS sur le contrôle glycémique par rapport au contrôle standard SMBG recommandé.

II.2.6. Les études prospectives

Pour l'évaluation de la CGMS sur le contrôle glycémique, 4 études prospectives (33-36) ont été retenues (*tableau 7 en annexe*).

II.2.6.1. Caractéristiques générales des études prospectives

II.2.6.1.1 Méthode

Toutes les études ont été réalisées sur des séries de patients consécutifs. Les études étaient prospectives et les techniques ont été réalisées chez tous les patients.

II.2.6.1.2 Participants (caractéristiques, critères d'inclusion, sévérité de la pathologie)

Critères d'inclusion :

- le critère d'inclusion principal dans les études comparées a été un diabète mal équilibré, avec pour tous les cas un taux moyen pour la population recrutée d'HbA1c

≥ 8 %. L'étude de Kaufman et al. (34) intègre 12/47 patients avec un taux HbA1c <8 % avec hypoglycémies récurrentes.

Caractéristiques :

- la population totale de ces études comparatives comprend 96 patients ;
- toutes les études prospectives ont inclus des diabétiques de type 1 (n = 96) ;
- une étude (33) a pris pour population cible des patients DT1 adultes (n = 9) avec un âge moyen de 42,7 ans +/- 12 ;
- trois études (34-36) ont pour population d'étude des enfants (n = 87) avec un âge moyen qui s'étend de 11,8 +/- 4,6 ans à 14,8 +/- 4,8 ans.

II.2.6.1.3 Evaluation des résultats

Les modalités de réalisation de la CGMS sur les groupes CGMS sont spécifiques à chaque étude (durée de la CGMS, fréquence sur la période de l'étude). L'ajustement thérapeutique des groupes d'intervention CGMS a été réalisé sur la base des valeurs glycémiques issues de la CGMS.

Toutes les études ont analysé la CGMS avec le dispositif CGMS® MiniMed, Medtronic Inc.

Dans chacune de ces études, il a été demandé aux patients d'effectuer une SMBG intensive (de 4 à 8 mesures par jour), bien que les valeurs issues de la SMBG n'aient pas servi à l'ajustement thérapeutique.

II.2.6.2. Résultats des études prospectives

Toutes les études retenues ont évalué l'impact de l'ajustement thérapeutique CGMS sur le contrôle glycémique en effectuant la mesure des taux HbA1c au début de l'intervention (taux de base) puis à intervalles réguliers à 1, 2, 3 mois et, 6 mois.

Toutes les études ont montré une amélioration du contrôle glycémique entre le début et la fin de l'étude avec une baisse significative des valeurs de HbA1c comprise entre 0,2 % et 1,35 % (*tableau 8 en annexe*).

II.2.6.3. Conclusion

Les résultats sont homogènes et similaires. Les études prospectives sur des périodes comprises entre 2 à 6 mois réalisées sur un nombre restreint de patients (n = 96) ont montré une amélioration du contrôle glycémique après ajustement du traitement thérapeutique sur la base de des valeurs CGMS.

Ces résultats sont à nuancer par les paramètres suivants, à savoir :

- la faiblesse des effectifs des études prospectives pour des baisses des taux HbA1c ;
- l'autosurveillance par SMBG intensive (3/4 mesures par jour) réalisée par les patients, même si les ajustements thérapeutiques n'ont pas été réalisés sur les valeurs SMBG.

II.3. Déviations glycémiques (hypoglycémies, hyperglycémies)

Pour l'évaluation de la CGMS sur les déviations glycémiques, deux rapports d'évaluation (24,25), 7 études contrôlées randomisées (26-32) et 5 études prospectives (34-38) ont été retenues.

II.3.1. Les rapports d'évaluation technologique

Deux rapports d'évaluation traitant de l'état des lieux de la technologie CGMS ont été analysés (24,25).

Les résultats des rapports d'évaluation du CEDIT (24) et de l'ANZHSN (25) sont donnés au chapitre précédent II.1.

II.3.2. Les études comparatives

Pour l'évaluation de la CGMS sur les excursions glycémiques, 7 études contrôlées randomisées (26-32) (*Tableau 5 en annexe*) ont été retenues.

II.3.2.1. Caractéristiques générales des études comparatives

II.3.3. Méthode

Toutes les études comparatives ont été réalisées sur des séries de patients avec une randomisation par tirage au sort pour la répartition entre les groupes CGMS et SMBG. Une étude est un essai comparatif *cross-over* avec une période ouverte pour les valeurs CGMS (connues des patients et des praticiens) et une période aveugle pour les valeurs CGMS (non connues des patients et des praticiens) (30).

Toutes les études ont réalisé les analyses statistiques en intention de traiter et décrivent les caractéristiques des patients dans chaque bras. Une seule étude (28) a calculé le nombre de patients nécessaires avec définition *a priori* des valeurs du contrôle métabolique HbA1c (différence minimale, delta, risque α et β).

II.3.4. Participants (caractéristiques, critères d'inclusion)

Critères d'inclusion :

- le critère d'inclusion principal dans les études comparées est un diabète mal équilibré, avec pour tous les cas un taux moyen pour la population recrutée HbA1c $\geq 8\%$;
- des distorsions glycémiques en particulier les hypoglycémies nocturnes étaient une cause soupçonnée supplémentaire lors de la constatation d'un mauvais équilibre glycémique, mais ces hypothèses ne se basaient pas sur des données expérimentales.

Caractéristiques :

- ces études comparatives comprennent un total de 502 patients ;
- toutes les études comparatives ont inclus des diabétiques de type 1 (n = 486) ;
- une étude inclue aussi dans sa population cible des patients DT2 (n = 16) (32) ;
- trois études (29,31,32) ont pour population cible des patients DT1 adultes (n = 249) avec un âge moyen respectivement compris entre de 41 +/- 10 ans et 44,5 +/- 12,6 ans ;
- quatre études concernent des enfants (n = 282) avec un âge moyen qui s'étend de 11,9 +/- 3,3 ans à 12,7 +/- 2,9 ans (26-28,30).

II.3.5. Evaluation des résultats

Il n'existe pas de technique de référence pour évaluer les déviations glycémiques, épisodes d'hypoglycémies asymptomatiques, rebonds hyperglycémiques cétogène...

Des épisodes d'hypoglycémie sévère avec symptômes graves (chute, coma) sont révélatrices d'un état de variation glycémique. Cependant, il est connu que certains épisodes hypoglycémiques sont asymptomatiques.

La peur de ces phénomènes d'hypoglycémie sévère est jugée responsable d'une partie non négligeable de la non compliance à la SMBG intensive recommandée pour un bon contrôle glycémique.

Dans chacune de ces études, tous les patients ont été soumis à une SMBG intensive (de 4 à 8 mesures par jour) selon les recommandations existantes des sociétés savantes. Ce qui ne correspond pas à la pratique habituelle des patients DT1, tout particulièrement à celle des enfants DT1.

L'ajustement thérapeutique des groupes d'intervention CGMS s'est réalisé sur la base des valeurs glycémiques issues de la CGMS. L'ajustement thérapeutique des groupes contrôle SMBG s'est réalisé sur la base des valeurs glycémiques issues de la SMBG intensive.

Les modalités de réalisation de la CGMS sur les groupes CGMS sont spécifiques à chaque étude (durée de la CGMS, fréquence sur la période de l'étude).

Dans ces 7 études (26-32), trois appareils de mesure en continu de la glycémie ont été utilisés : le dispositif Gluowatch® G2 biographer de la société Cygnus Inc dans 2 études (27,28) ; le dispositif CGMS® MiniMed, Medtronic Inc dans 4 études (26,29-31) et le dispositif DexCom® dans une étude (32).

II.3.5.1. Résultats des études comparatives

Toutes les études randomisées contrôlées retenues pour ce chapitre (26-32) ont évalué la détection et le diagnostic par CGMS des épisodes de variation glycémique : épisodes d'hypoglycémie (nocturne, diurne, asymptomatique, sévère), épisodes d'hyperglycémie, phénomène de l'aube ou phénomène de Somogyi.

Les valeurs contrôles pour les variations glycémiques retenues dans ces études sont les suivantes : hypoglycémies ($50 < \text{à } 70 < \text{ mg/dL}$), hyperglycémies ($>300 \text{ mg/dL}$), phénomène de l'aube (taux nocturne $> 3,5 \text{ mmol/L}$, c'est à dire, absence d'hypoglycémie puis augmentation spontanée de la glycémie aux heures précoces de la journée $> 7 \text{ mmol/L}$), phénomène de Somogyi (taux nocturne $< 3,5 \text{ mmol/L}$, c'est à dire, hypoglycémie puis augmentation spontanée de la glycémie aux heures précoces de la journée $> 7 \text{ mmol/L}$).

Les paramètres évalués rapportés dans ces études concernent le nombre d'épisodes, leur fréquence et/ou leur durée.

La comparaison du diagnostic et de la détection des excursions glycémiques à partir des valeurs SMBG intensive et CGMS ont été effectuée dans 5 études (26-28,31,32).

L'impact de l'ajustement thérapeutique CGMS sur le profil glycémique avant et après adaptation du traitement a été rapporté par l'étude de Garg *et al.* en 2006 (32).

Sur les 5 études qui ont comparé le nombre d'événements hypoglycémiques entre les deux bras CGMS et SMBG, 2 études (26,27) (55 patients) ont observé une différence significative du nombre d'événements hypoglycémiques par jour ; 3 études (28,31,32) (400 patients) n'ont pas constaté de différence significative sur la fréquence de ces déviations entre les deux groupes.

Les deux études (31,32) qui ont évalué la durée des épisodes hypoglycémiques, ont constaté une différence significative de la durée des épisodes glycémiques entre les deux groupes CGMS et SMBG, avec, respectivement, une baisse de la durée des hypoglycémies totales de 38 % ($p = 0.009$) et une baisse de la durée des hypoglycémies diurnes et nocturnes comprises entre 21 % et 38 % ($p < 0.001$). Il y a donc réduction du risque d'hypoglycémie en diminuant la durée de ces événements par accès en temps réel et continu des glycémies.

En ce qui concerne les 2 études (31,32) rapportant les événements hyperglycémiques, 1 étude (n = 109) ne constate aucune différence significative entre les groupes CGMS et SMBG que cela soit en durée (p = 0,15) ou en fréquence (p = 0,65) des événements hyperglycémiques (31) ; 1 étude (n = 91) observe une baisse significative (p<0,001) des durées des événements hyperglycémiques entre les deux groupes (32).

II.3.5.2. Conclusion

Toutes les études comparatives ont noté la pertinence du CGMS pour la détection au sein d'un profil glycémique continu d'événements glycémiques non détectés par une SMBG standard ou intensive : diagnostic d'hypoglycémies asymptomatiques, nocturnes ou diurnes, rebond hyperglycémique, phénomène de l'aube et phénomène de Somogyi.

En ce qui concerne la fréquence des distorsions glycémiques au sein des groupes CGMS par comparaison au groupe SMBG, les études aux effectifs les plus larges réalisées sur des populations d'enfants et d'adultes indiquent une absence de différence significative sur le nombre de ces événements. Les études ayant pour sujet des populations d'enfants ne rapportent aucune indication sur la durée de ces événements.

En ce qui concerne la durée des distorsions glycémiques, une amélioration significative de la durée des événements hypoglycémiques est constatée chez les patients soumis à la CGMS par rapport au groupe SMBG dans les deux études traitant de ce paramètre.

II.3.6. Les études prospectives

Pour l'évaluation de la CGMS sur les déviations glycémiques, 5 études prospectives (34-38) ont été retenues.

II.3.6.1. Caractéristiques générales des études prospectives

II.3.7. Méthode

Toutes les études ont été réalisées sur des séries de patients consécutifs ou non. Les études étaient prospectives et les techniques ont été réalisées chez tous les patients.

II.3.8. Participants (caractéristiques, critères d'inclusion)

Critères d'inclusion :

- le critère d'inclusion principal (34-37) était un diabète mal équilibré, avec pour tous les cas un taux moyen pour la population recrutée d'HbA1c $\geq 8\%$;
- l'étude de Kaufman et al. (34) intègre 12/47 patients avec un taux HbA1c $< 0,8\%$ avec hypoglycémies récurrentes ;
- l'étude de Garg et al. (38) intègre des patients avec un contrôle glycémique de $7,41\% \pm 0,004$.

Caractéristiques :

- la population totale de ces études comparatives comprend 129 patients ;
- toutes les études prospectives ont inclus des diabétiques de type 1 (n = 129) ;
- quatre études (34-37) concernent des enfants (n = 114) avec un âge moyen qui s'étend de $10,4 \pm 0,8$ ans à $14,8 \pm 4,8$ ans ;
- une étude (38) a inclus des diabétiques adultes DT1 (n = 15), d'âge moyen : 37 ± 11 ans.

II.3.9. Evaluation des résultats

Toutes les études prospectives retenues (34-38) ont évalué la détection et le diagnostic par la CGMS des épisodes de distorsion glycémique : épisodes d'hypoglycémie (nocturne, diurne, asymptomatique, sévère), épisodes d'hyperglycémies, phénomène de l'aube ou phénomène de Somogyi.

Les valeurs contrôles pour les variations glycémiques retenues dans ces études sont les suivantes : hypoglycémies ($50 < \text{à } 70 < \text{ mg/dL}$), hyperglycémies ($>300 \text{ mg/dL}$), phénomène de l'aube (taux nocturne $> 3,5 \text{ mmol/l}$ = absence d'hypoglycémie puis augmentation spontanée de la glycémie aux heures précoces de la journée $> 7 \text{ mmol/L}$), phénomène de Somogyi (taux nocturne $< 3,5 \text{ mmol/l}$ = hypoglycémie puis augmentation spontanée de la glycémie aux heures précoces de la journée $> 7 \text{ mmol/L}$).

Les paramètres évalués et rapportés par ces études concernent le nombre d'épisodes, leur fréquence et/ou leur durée à la suite de la prise en charge thérapeutique basée sur les valeurs CGMS.

L'impact de l'ajustement thérapeutique CGMS sur le profil glycémique avant et après adaptation du traitement a été rapporté par 3 études sur 5 (36-38), avec détermination de la fréquence des épisodes hypoglycémiques pour 2 études (36,37), et détermination de la durée des épisodes de déviations glycémiques pour 1 étude (38).

Dans ces 5 études, seuls deux types d'appareils de mesure en continu de la glycémie ont été utilisés : le dispositif CGMS® MiniMed Medtronic Inc dans 4 études (34-37) et le dispositif CGMS DexCom® dans 1 étude (38).

II.3.9.1. Résultats des études prospectives

Le nombre d'hypoglycémies diminue significativement ($p < 0,05$) dans les 2 études évaluant ce paramètre (36,37).

L'étude de Garg *et al.* en 2004 (38) rapporte un impact positif du CGMS sur le profil glycémique avec une baisse significative à la fin de l'étude de la durée (heure/jour) des distorsions glycémiques : baisse de la durée des hypoglycémies ($< 55 \text{ mg/dL}$) de (-) 47 % ($p < 0,05$), et une baisse de la durée des hyperglycémies ($\geq 240 \text{ mg/dL}$) de (-) 25 % ($p < 0,05$). Aucune indication sur le nombre d'événements n'est rapportée.

II.3.9.2. Conclusion

Toutes les études prospectives ont noté la pertinence du CGMS pour la détection au sein d'un profil glycémique continu d'événements glycémiques non détectés par une SMBG standard ou intensive : diagnostic d'hypoglycémie asymptomatique, nocturne ou diurne, rebond hyperglycémique, phénomène de l'aube et phénomène de Somogyi.

Les résultats des études prospectives sont homogènes et similaires. Les études prospectives ont montré une baisse significative du nombre d'événements hypoglycémiques et hyperglycémiques après ajustement du traitement thérapeutique sur la base des valeurs CGMS ainsi que de la durée de ces événements lorsque ce paramètre a été évalué.

III. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE

La pose des appareils de CGMS se réalise dans les services spécialisés de diabétologie. Aucune complication n'a été identifiée dans la littérature.

IV. DESCRIPTION DE LA PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La CGMS se positionne en acte complémentaire de la SMBG pour pallier le caractère ponctuel de la SMBG qui laisse de nombreuses zones d'incertitude sur les variations glycémiques.

Le recours à la CGMS peut être un outil complémentaire :

- lors de la mise sous insuline (CSII ou MDI) d'un patient diabétique ;
- lors de l'ajustement thérapeutique dans le cas d'un mauvais contrôle glycémique ou dans le cas de suspicion de variations glycémiques, en particulier d'épisodes hypoglycémiques asymptomatiques.

V. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE

En ce qui concerne l'impact sur le système de soins (données médico-économiques), aucune donnée concernant le coût économique des actes de surveillance continue du glucose en France n'a été identifiée dans la littérature.

Cependant, il est envisageable que le caractère ambulatoire de l'acte puisse avoir un impact sur le système de soins, notamment par la réduction du coût par rapport à une prise en charge conventionnelle du patient sur plusieurs jours (3 à 5 jours) en milieu hospitalier avec mesure de la glycémie par technique de référence.

Cette hypothèse reste à évaluer.

Le CEDIT (24) a émis un avis favorable en 2001 sur un protocole d'étude où le holter glycémique serait une substitution à l'hospitalisation de patients diabétiques DT1 déséquilibrés. A notre connaissance, l'étude n'a pas été réalisée.

POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu ou rendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées, et la position des professionnels.

La position des experts concernant l'acte est recueillie lors du groupe de travail.

Douze professionnels (1 endocrinologue pédiatrique, 6 endocrinologues diabétologues, 1 diabétologue, 2 nutritionnistes, 2 endocrinologues nutritionnistes) ont participé au groupe de travail.

Un questionnaire préalable à la réunion a été envoyé pour préparer les discussions du groupe de travail. Dix personnes ont répondu.

Les réponses avant groupe de travail faisant l'objet d'un consensus sont présentées dans le *tableau suivant*.

Tableau 3. Réponses des membres du groupe de travail au questionnaire avant la réunion.

Items	Réponses avant réunion
Indications validées	Diabète non contrôlé, instable Fréquence des hypoglycémies sévères récurrentes ou soupçonnées Fréquence des hyperglycémies Ajustement thérapeutique
Gravité de la pathologie	Complications liées au DT Mauvais contrôle métabolique HbA1c ≥ 8 %
Critères de jugement de l'efficacité le plus pertinent	Amélioration HbA1c Absence hypoglycémies sévères
Principaux résultats sur l'efficacité	Variations glycémiques non soupçonnées Réduction Hba1c inconstante Réduction hypoglycémies sévères
Complications	Aucune
Données manquantes pour apprécier l'efficacité et la sécurité	Education du patient Rapport coût/efficacité entre la CGMS et l'hospitalisation avec réalisation d'une SMBG 4-8 mesures/jour Efficacité sur le long terme (>6mois)
Technique de référence	SMBG (auto-surveillance glycémique) intensive
Technique alternative	Hospitalisation avec SMBG
Conditions d'exécution	Simple pour l'acte (pose, éducation du patient)
Formation	Spécialistes en diabétologie et nutrition
Environnement	Pas d'environnement particulier. Services des spécialistes en diabétologie et nutrition, service éducation du patient diabétique, en hospitalier et en libéral

Lors de la journée de réunion du groupe de travail, la discussion a porté sur les points suivants :

- émergence et développement de l'acte de CGMS ;
- position du groupe d'experts sur la littérature ;
- indications de la CGMS ;
- population cible ;
- critères de jugement d'efficacité ;
- techniques alternatives et place dans la stratégie diagnostique ;
- conditions d'exécution et de formation.

L'ensemble du groupe, toutes spécialités et secteurs confondus, a eu une position très homogène sur les différents points évoqués lors de cette réunion en ce qui concerne leur pratique de la CGMS et leur position vis à vis de cet acte.

Les discussions ont donc porté essentiellement sur la mise en perspective de leur pratique de la CGMS et à préciser de manière consensuelle les différents points abordés précédemment.

I. EMERGENCE ET DÉVELOPPEMENT DE L'ACTE DE CGMS

Le groupe a voulu exprimer tout d'abord que la technologie de la mesure de la glycémie en continu est en plein essor et se traduit par une forte progression de son utilisation.

Le groupe a indiqué que la CGMS est de même en pleine évolution technique avec l'apparition de nouveaux dispositifs.

A l'heure actuelle, cet acte de CGMS est utilisé comme outil diagnostique par l'utilisation d'appareils dont les valeurs glycémiques sont disponibles a posteriori. La mise à disposition rapide d'appareils de mesure avec affichage en temps réel des données glycémiques fera de cet acte un outil thérapeutique, avec un impact immédiat sur la prise en charge du patient.

La population cible actuelle de la CGMS est composée essentiellement des DT1 sous insulinothérapie. Le groupe estime que l'évolution de la technologie CGMS pourra permettre d'inclure à la population cible, la population des DT2 sous insulinothérapie et sous traitement diabétiques oraux (ADO) permettant une amélioration des traitements de cette population qualifiée par les experts d'hétérogène.

II. POSITION SUR LA LITTÉRATURE

Deux indications ont été identifiées dans la littérature :

- le contrôle métabolique ;
- la détermination des fluctuations glycémiques.

En ce qui concerne l'indication du contrôle métabolique, le groupe a voulu souligner la différence entre les résultats publiés dans la littérature et les données obtenues dans leur pratique concernant la technologie CGMS. Le groupe explique ces disparités par les faits suivants :

- la participation des patients inclus dans les études, en particulier au niveau des études contrôlées randomisées qui se traduit par des groupes contrôle ne reflétant pas la population réelle. La motivation et la compliance à l'autosurveillance intensive

(SMBG avec 4 à 8 mesures capillaires par jour) dans les bras contrôle des études disponibles dans la littérature ne correspondent pas à celles des patients observés dans la vie réelle par les experts. Ceci peut rendre compte des améliorations des taux HbA1c dans les bras contrôle ;

- l'existence d'événements non traduisibles (fluctuations glycémiques pathologiques) par le seul contrôle métabolique HbA1c, alors que ce taux est le critère principal d'efficacité retenu dans ces études.

En ce qui concerne l'indication de détermination des fluctuations glycémiques, les experts sont en accord avec les résultats de la littérature.

III. INDICATIONS DE LA CGMS

L'indication retenue par l'ensemble du groupe de professionnels a été la suivante : identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées) et/ou présentant des hypoglycémies sévères ou récurrentes et/ou suspects d'hypoglycémies.

D'autre part, les experts souhaitent relever l'importance de la détermination des hypoglycémies chez les enfants DT1 dans la mesure où leur physiologie propre, différente des adultes et leur absence de compétence à la réalisation d'une SMBG les rendent sujets à des complications graves en cas d'événements hypoglycémiques sévères.

De même, les experts soulignent l'intérêt de cet acte pour le suivi des patientes diabétiques enceintes.

IV. POPULATION CIBLE

L'estimation par les experts de la population cible concernée par la CGMS est d'environ 25 % des patients sous insuline, et de 5 % des patients sous traitements antidiabétiques oraux (ADO).

V. CRITÈRES DE JUGEMENT D'EFFICACITÉ

Les critères de jugement de l'efficacité les plus pertinents retenus par le groupe de travail sont :

- la réduction des fluctuations glycémiques pathologiques (hors 0,9-1,30g/l à jeun ou post-prandial/ <1,80g/l 1 à 2 heures après le repas) ;
- la réduction des hypoglycémies ;
- la réduction du taux d'HbA1c.

Les experts ont indiqué que les objectifs de l'examen sur la prise en charge thérapeutique du patient sont l'ajustement du traitement ainsi que l'éducation du patient.

Les experts ont également signalé l'utilité de la CGMS comme outil pédagogique. Ils se sont accordés à souligner le fort impact de l'acte de CGMS sur l'éducation du patient et sa qualité de vie (compréhension des fluctuations glycémiques, acceptation de

traitement ou des ajustements thérapeutiques, amélioration de l'observance des recommandations concernant leur maladie...).

L'ensemble des experts a expliqué l'absence de mesure de l'impact de la CGMS sur la qualité de vie du patient et sur son éducation dans la littérature par son caractère difficilement mesurable et quantifiable.

Les données manquantes en l'état actuel pour mieux apprécier l'efficacité et la sécurité concernent selon les experts l'évaluation de :

- l'impact sur la qualité de vie ;
- rapport coût / efficacité CGMS et hospitalisation (SMBG 4 - 8 mesures / jour / plusieurs jours consécutifs) ;
- bénéfice thérapeutique à long terme à la suite de la réalisation de cet examen (plus de 6 mois) ;
- validation des nouvelles indications (aide à la prise en charge des hypoglycémies chez les non-diabétiques ; utilité pour la prise en charge des DT2 sous traitements hypoglycémisants, prévention du dumping syndrome chez les patients posttraitement bariatrique, détermination du profil glycémique chez l'enfant prématuré).

Aucune complication associée à l'acte n'a été relevée par les experts dans leur pratique quotidienne.

VI. TECHNIQUES ALTERNATIVES ET PLACE DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Cet acte est à proposer selon les experts lorsque l'autosurveillance glycémique n'a pas permis une prise en charge optimale du patient.

La technique alternative à la CGMS est l'autosurveillance glycémique intensive définie selon les experts comme la réalisation d'au moins 8 contrôles par jour pendant plusieurs jours consécutifs, praticable en général en hospitalisation.

Cependant, les experts veulent souligner que cet examen ne fournit pas les informations en continu qui sont propres au CGMS et pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives.

De plus, le groupe a tenu à noter l'importance pour la prise en charge du patient de l'obtention de mesures de la glycémie en ambulatoire, correspondant à la vie réelle du patient plutôt que celles obtenues lors d'une hospitalisation, qui peuvent différer.

VII. CONDITIONS D'EXÉCUTION ET DE FORMATION

Les experts ont défini la formation des praticiens et des patients ainsi que l'environnement nécessaire à l'acte de la manière suivante :

- Formation nécessaire :
 - Cet acte technique simple est lié directement à une prise en charge thérapeutique d'une population particulière de patients présentant les caractéristiques données dans les indications. Cet acte doit être indiqué, réalisé et interprété par des spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition, médecine interne ou pédiatrie. Ces spécialistes doivent être formés auprès d'autres spécialistes en ayant la pratique.
 - Le patient doit être habitué au contrôle capillaire de la glycémie et être formé à ce type d'enregistrement par le spécialiste.

Environnement nécessaire : logiciel d'analyse et ordinateur.

CONCLUSION

I. INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

Les indications de la CGMS sont les suivantes :

- l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées) ;
- l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques présentant des hypoglycémies sévères ou récurrentes ;
- l'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques suspectés d'hypoglycémie.

Les critères d'efficacité de l'acte CGMS sont la détection et la diminution des épisodes hypoglycémiques (littérature et avis d'experts), l'amélioration du contrôle glycémique (littérature et avis d'experts) et, l'éducation de patients à l'insulinothérapie (avis d'experts).

La CGMS est un test simple à réaliser, sans complications majeures.

Cet acte est complémentaire à l'autosurveillance glycémique intensive lorsque celle-ci n'a pas permis une prise en charge optimale du patient (hors valeur cible recommandée).

Cet examen fournit des informations en continu sur la glycémie et pour lesquelles il n'y a pas d'alternative.

II. INTÉRÊT EN SANTÉ PUBLIQUE

Aucune donnée sur l'impact en santé publique n'a pu être relevé dans la littérature.

Cependant, la CGMS s'inscrit comme acte complémentaire dans la stratégie de meilleure prise en charge des patients diabétiques. Il peut donc être supposé que ce test a un intérêt potentiel en santé publique pour les raisons suivantes :

- gravité de la pathologie et des complications associées au diabète ;
- taille de la population diabétique (prévalence du diabète DT1 estimée à 0,25 % (soit 140 000 personnes environ en France), et prévalence du diabète DT2 estimée à 3,5 % (soit environ 2 millions de personnes) ;
- augmentation de la population cible des diabétiques sous insulinothérapie suite aux recommandations pour la prévention des complications graves associées au diabète. En France, 20 % des patients diabétiques sont sous insulinothérapie avec 14,7 % des diabétiques (n = 260 000) traités par insulinothérapie seule, et 5,3 % des diabétiques (n = 76 000) traités par association d'injection d'insuline et de traitements oraux ;
- importance de la population des diabétiques hors valeurs cibles recommandées (25 % environ selon les experts).

III. Avis

D'après ces données (littérature et consensus d'experts obtenu en groupe de travail), le service attendu de cet acte est considéré comme suffisant.

Dans l'indication d'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées), l'amélioration du service attendu (ASA) est jugé non déterminé (car pas d'études comparatives de qualité méthodologique suffisante) par rapport à la stratégie conventionnelle de l'autosurveillance glycémique intensive.

Dans les indications d'identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques présentant des hypoglycémies sévères ou récurrentes et/ou suspectés d'hypoglycémies, l'amélioration du service attendu (ASA) est jugé modéré (III) par rapport à la stratégie conventionnelle car la CGMS permet l'obtention de données de la glycémie en continue indisponibles par des techniques alternatives. La CGMS répond dans ce cas à un besoin non couvert.

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

Selon l'article R162-52-1 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi./mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

2. L'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avant la réunion avec un questionnaire pour recueillir leur opinion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant de mesurer le service médical de l'acte (voir ci-dessus) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte-rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte,
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique,
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives,
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte,
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité,
- le caractère de gravité de la pathologie,
- si nécessaire l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 08 juin 2006 ; l'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous :

Dr. Fabrizio ANDREELLI, nutritionniste, Hôpital Bichat, Paris (75018)

Dr. Marie-Hélène BERNARD, endocrino-nutritionniste, Cabinet médical, Lyon (69005)

Pr. Régis COUTANT, endocrino-pédiatrique, CHU d'Angers, Angers (49933)

Pr. Jacques DELARUE, nutritionniste, Hôpital de la cavale blanche, Brest (29200)

Pr. Jean-François GAUTIER, endocrino-diabétologie, Hôpital Saint-Louis, Paris (75475)

Dr. Françoise GUILLON-METZ, endocrino-diabétologie, Clinique de la Miséricorde, Caen (14000)

Dr. Albert MARTINAND, endocrino-diabétologie et nutrition, Cabinet médical, Dijon (21000)

Pr. Eric RENARD, endocrino-diabétologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier (34295)

Dr. Odile VERIER-MINE, diabétologie, Centre Hospitalier Général, Valenciennes (59322)

Pr. Vincent RIGALLEAU, endocrino-diabétologie, Hôpital Haut Leveque, Pessac (33604)

Pr. Monique ROMON, endocrinologie, CHR Jeanne de Flandre, Lille (25937)

Dr. Agnès SOLA-GAZAGNES, endocrino-diabétologie, Hôpital Hôtel Dieu Paris (75181)

III. ACTES EXAMINÉS AU COURS DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL

Quatre actes d'endocrinologie nutrition ont été examinés lors de ce groupe de travail :

Holter glycémique = mesure ambulatoire de la glycémie (CGMS)

Mesure de la sensibilité à l'insuline par administration intraveineuse de glucose et d'insuline, sans mesure de la production hépatique de glucose

Clamp euglycémique hyperinsulinémique sans mesure de la production hépatique de glucose

Mesure de la sensibilité à l'insuline par administration intraveineuse de glucose et d'insuline, avec mesure de la production hépatique de glucose

Clamp euglycémique hyperinsulinémique avec mesure de la production hépatique de glucose

Mesure de la sécrétion de l'insuline, par administration intraveineuse de glucose

IV. AUTRE ANNEXE

Tableau 4. Présentation des rapports d'évaluations (objectifs, méthodes et conclusions)

Auteurs, année	Objectifs et contexte	méthodes	Restitution des résultats
ANZHSN, 2004 (25)	<p>- état des lieux (Horizon scanning report) sur la technologie du Glucowatch® G2 biographer en matière de sécurité, efficacité et exactitude diagnostique</p> <p>- Comparateur: <i>Self Monitoring Blood Glucose</i> ponctuels SMBG</p>	<p>- Evaluation basée sur une revue de la littérature</p> <p>- Revue de la littérature : Chase 2003 (erc) ; Bozetti 2003 ; Eastman 2002 ; Gandrud 2004 ; Garg 1999 ; Kulcu 2003 ; Lenzen 2002 ; Tamada 1999 ; Tierney 2000 ; Tierney 2001 ; Tsalikian 2004</p> <p>- sources de données décrites</p> <p>- période de recherche : 1999-2003</p> <p>- critères d'inclusion et d'exclusions précisées</p> <p>- critères évalués sécurité, efficacité et exactitude diagnostique</p> <p>- classement des études par niveau de preuve</p>	<p>- Nombre de références identifiées : non indiqué</p> <p>- Nombre de références retenues pour l'évaluation : 11</p> <p>Efficacité sur la prise en charge du patient : 1 étude ERC (level II*)</p> <p>Sécurité : 6 études (1 ERC, 1 étude level IIIb*, 4 études level IV*)</p> <p>Exactitude diagnostique : 10/11 études</p> <p>- Conflit d'intérêt : auteurs ou coauteurs dans 7/11 études sont affiliés à la société Cygnus Inc, fabricant les Glucowatch® G2 biographer. 3/11 sont situées hors de la Californie, Etats-Unis.</p> <p><u>conclusions :</u></p> <p>- Le CGMS ne peut se substituer à l'autosurveillance par contrôle capillaire (SMBG).</p> <p>- Le Glucowatch® G2 biographer peut compléter les tests classiques de glycémies (SMBG) et se révéler utile pour la prise en charge du diabète, en particulier pour l'évaluation des profils hypoglycémiques</p>
CEDIT, 2001 (24)	<p>- Evaluation suite à une saisine du Pr. Selam (service de l'hôtel Dieu) du holter glycémique CGMS de MiniMed, Medtronic</p> <p>- Répondre aux questions : la technologie est-elle assez évaluée ? Si oui, le CEDIT recommande-t-il sa diffusion à l'AP-HP ? Le CEDIT soutient-il le protocole d'étude proposé par la société savante responsable de la saisine ?</p>	<p>- Evaluation basée sur une revue de la littérature et avis d'experts</p> <p>- Revue de la littérature</p> <p>- sources de données décrites</p> <p>- période de recherche : 1999-2001</p> <p>- pas de critères d'inclusion ou d'exclusions précisés</p> <p>- critères évalués : sécurité, efficacité et fiabilité diagnostique, coût</p> <p>- classement des études par niveau de preuve type</p> <p>- Avis d'experts : 2 biochimistes, 3 endocrinologues ; critères de sélection non donnés</p>	<p>Nombre de références identifiées : non indiqué</p> <p>Nombre de références retenues pour l'évaluation : 10</p> <p>Etudes retenues: Bode <i>et al.</i>, 1999, 2000a, 2000b, Skyler <i>et al.</i>, 2000 ; Gross <i>et al.</i>, 2000a 2000b, 2000c, Mastrototaro 1999, 2000. Chase <i>et al.</i> 2001</p> <p>- Conflit d'intérêt : tous les auteurs ou coauteurs dans 9/10 études sont affiliés à la société MiniMed Inc, fabricant les CGMS.</p> <p><u>conclusions :</u></p> <p>- Le CGMS n'est pas assez évalué. Le CEDIT n'a pas recommandé sa diffusion au sein de l'AP-HP.</p> <p>- Le CEDIT a soutenu le développement d'un protocole d'essai ERC multicentrique proposé par le Pr Selam pour étudier la substitution du holter glycémique à l'hospitalisation de patients DT1 déséquilibrés†</p>

* : une classification fine par niveau de preuve est utilisée dans le rapport de l'ANZHSN ; † : l'étude n'a pas été réalisée

Tableau 5. Présentation des études comparatives

Auteurs, année	Caractéristiques des patients		Méthode		Critères évalués
Chase et al., 2001 (26) n = 11 DT1 enfants HbA1c > 8 %	SMBG (n = 6) 3M/3F âge : 12,6 +/- 0,6 ans HbA1c : 9,0 +/- 1,2 % Age du diabète 6,6 ans +/- 3 4 MDI 2 CSII	CGMS (n = 5) 3M/2F âge : 14,8 +/- 2,2 ans HbA1c : 10,00 +/- 0,7 Age du diabète 5,7 ans +/- 7 1 MDI 4CSII pas de différence entre les deux groupes p = n.s (âge, HbA1c,...)	Groupe SMBG T(-) SMGB : 4 mesures /jour Ajustement thérapeutique sur les valeurs SMBG	Groupe CGMS T(+) SMGB : 4 mesures /jour CGMS 18 jours/30 Ajustement thérapeutique sur les valeurs CGMS Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c (%) Taux de base à 1 mois et à 3 mois Hypoglycémies (<70 mg/dL) Nombre d'épisodes moyen par patients sur 30 jours Nombres d'épisodes nocturne asymptomatiques Autres Qualité de vie (questionnaire Cox, 1987) Peur des hypoglycémies (questionnaire DCCT 1998) à 1 et à 3 mois
Chase et al., 2003 (27) n = 40 DT1 enfants HbA1c > 8%	groupe SMBG n = 20 9M/11F âge : 11,9 +/- 3,3 ans (7-17) HbA1c de base : 8,6 % Age du diabète : 5,5 % +/- 2.5 ans 7 CSII 8 MDI = 2 : jour 5MDI = 3 ou + /jour	groupe CGMS n = 20 : 12M/8F âge : 11,9 +/- 3,1 ans (7-16 ans) HbA1c de base : 8,9 % Age du diabète : 7,1 % +/- 3,9 ans 6 CSII 12 MDI = 2 : jour 2 MDI = 3 ou + /jour pas de différence entre les deux groupes p = n.s (âge, HbA1c,...)	Groupe SMBG T(-) - 3 mois (intervention) SMGB : 4 mesures /jour Ajustement thérapeutique sur les valeurs SMBG - 6 mois (observation) : SMGB : 4 mesures /jour Glucowatch biographer (GW): à volonté	Groupe CGMS T(+) - 3 mois (intervention) SMGB : 4 mesures /jour CGMS 18jours/30 mesure SMBG si alarmes GW indiquent un épisode hypoglycémies (<70 mg/dL (3,9 mmol/L)) ou hyperglycémies (>300 mg/dL (16,7 mmol/L)) Ajustement thérapeutique sur les valeurs CGMS - 6 mois (observation) : Glucowatch biographer : à volonté Dispositif : Glucowatch biographer	HbA1c (%) Taux de base à 1 mois et à 3 mois Hypoglycémies (<70 mg/dL) Nombre d'épisodes moyen par patient pour 100 heures Nombres d'épisodes nocturne hyperglycémies (>300 mg/dL (16,7 mmol/L)) Nombre d'épisodes moyen par patient sur 30 jours Autres Qualité de vie (questionnaire Cox, 1987) à 1 et à 3 mois ; avec une échelle de 44 (satisfaction maximale) à 220 Peur des hypoglycémies (questionnaire DCCT 1998) à 1 et à 3 mois ; avec une échelle de 27 (peur la plus faible) à 135
The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study group, 2005 (28) n = 200 DT1 Enfants HbA1c : 7,0-11,0 %	groupe SMBG n = 101 54M/47F âge : 12,7 +/- 2,9 ans 47 CSII 54 MDI Age du diabète : 5,4 +/- 3,1 ans HbA1c : 8,0 +/- 0,9 % Avec n = 58 < 8,0 % n = 41 > 8,0 %	groupe CGMS n = 99 45M/45F âge : 12,3 +/- 2,7 ans 46 CSII, 53 MDI âge du diabète : 5,3 +/- 3,4 ans HbA1c : 8,0 +/- 0,9 % Avec n = 54 < 8,0 % ; n = 47 > 8,0 % pas de différence entre les deux groupes p = n.s (âge, HbA1c,...)	Groupe SMBG T(-) SMBG : 4 mesures /jour Ajustement thérapeutique sur les valeurs SMBG	Groupe CGMS T(+): SMBG : 4 mesures /jour CGMS : 4 senseurs la 1 ^{ère} semaine, 2 senseurs minimum la 2 ^{ème} semaine dont 1 sur la nuit. Puis jusqu'au 3 ^{ème} mois : GW à volonté Dispositif : Glucowatch biographer	HbA1c (%) Taux de base à 0, 1, 3 et 6 mois Hypoglycémies (<70 mg/dL) - Profil glycémique par CGMS 48h à 3 et 6 mois - Nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères (chute ou perte de conscience durant les 6 mois)

Tableau 5 (suite 1) - Présentation des études comparatives

Auteurs, année	Caractéristiques des patients		Méthode		Critères évalués
Chico <i>et al.</i> , 2003 (29)	groupe DT1 SMBG n = 35 17M/18F âge : 41 +/- 10 ans tous MDI HbA1c : 8,0 +/-1,4 Âge du diabète : 21 +/- 10 ans	groupe DT1 GCMS n = 40 : 18M/22F âge : 36,5 +/-12 ans tous MDI Age du diabète : 17 +/- 12 ans HbA1c : 8,3 +/-1,6 groupe DT2 GCMS n = 30 : 17M/13F âge : 58+/-11 ans 9 oraux ; 20 MDI, 1 CSII Age du diabète : 12 +/- 8 ans HbA1c : 7,4 +/-1,6	groupe DT1 SMBGT(-) n = 35 SMBG : au moins 8 mesures /jour pendant 3 jours adaptation du traitement sur les valeurs du SMBG groupe DT1 SMBGT(-) : 25 changement de dose d'insuline, 10 mis sous pompe à insuline	groupe DT1 CGMS T(+) n = 40 groupe DT2 CGMS T(+) n = 30 SMBG 4 mesures /jour CGMS 3 jours Adaptation du traitement sur les valeurs CGMS groupe DT1 CGMS T(+) : 31 changement de dose d'insuline, 9 mis sous pompe à insuline	HbA1c (%) Taux de base à 0 et 3 mois Analyse groupe (SMBG vs GCMS) et sous groupe (CSII vs MDI) Hypoglycémies (<70 mg/dL) Fréquence de patients présentant des épisodes asymptomatiques
DT1 et DT2 adultes n = 105	Pas de différences significatives (âge, sexe, HbA1c ; <i>paired test</i>) avant l'étude				
Ludvigsson et Hanas, 2003 (30)	groupe DT1 CGMS T(+) n = 13 : âge moyen : 12,5 +/- 3,3 ans 14 MDI et 13 CSII âge du diabète : 7,0 +/- 3,9 ans HbA1c de base : 8,0 +/-1,1 %	groupe DT1 CGMS T(-) n = 14 âge moyen : 12,5 +/- 3,3 ans 14 MDI et 13 CSII âge du diabète : 7,0 +/- 3,9 ans HbA1c de base : 8,0 +/- 1,1 %	2 phases croisées : bras ouvert bras ouvert résultats CGMS connus pour le patient et les équipes médicales adaptation tous les mois du traitement thérapeutique en fonction des données CGMS SMBG 2 mesures par jour une fois par semaine CGMS 3 jours toutes les 2 semaines	(3 mois) bras aveugle (3 mois) bras aveugle résultats CGMS inconnus pour le patient et les équipes médicales, adaptation tous les mois du traitement thérapeutique en fonction des données 7 points SMBG SMBG 7 points par jour une fois par semaine CGMS 3 jours toutes les 2 semaines Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c (%) Taux de base à 0, 3 et 6 mois Analyse groupe (SMBG vs GCMS intensif) Variations glycémiques : Hypoglycémies sévères Phénomène de l'aube (taux nocturne > 3,5 mmol/l = absence d'hypoglycémie puis augmentation spontanée de la glycémie aux heures précoces de la journée > 7mmol/L Phénomène de Somogyi (taux nocturne < 3,5 mmol/l = hypoglycémie puis augmentation spontanée de la glycémie aux heures précoces de la journée > 7mmol/L)
DT1 Enfants n = 32					

Tableau 5 (suite 2) - Présentation des études comparatives

Auteurs, année	Caractéristiques des patients		Méthode		Critères évalués
Tanenberg <i>et al.</i> , 2004 (31) DT sous insuline adultes n = 128	groupe SMBG (-) n = 66 51 DT1 5DT2 25M/33F âge : 44,5 +/- 12,6 ans 25 CSII, 33 MDI Age du diabète : 19,5 +/- 11,9 ans HbA1c : 9,0 +/- 1,0 Nombre de contrôle SMBG /jour : 3,9 +/- 1,6	groupe CGMS (+) n = 62 46 DT1 5DT2 19M/32F âge : 44,0 +/- 10,2 ans 25 CSII, 25 MDI Age du diabète : 20,4 +/- 10,7 ans HbA1c : 9,1 +/- 1,1 Nombre de contrôle SMBG /jour : 4,0 +/- 1,7	Groupe SMBG : n = 66 SMBG : 4 mesures /jour mesure en cas de symptômes hypoglycémiques Adaptation du traitement sur les valeurs SMBG	Groupe CGMS : n = 62 SMBG : 4 mesures /jour mesure en cas de symptômes hypoglycémiques CGMS 3 jour, la semaine 1 et semaine 3. Adaptation du traitement sur les valeurs CGMS Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c (%) Taux de base à 0, 2 et 3 mois Analyse groupe (SMBG vs GCMS intensif) Variations glycémiques : <u>Hypoglycémies (<70 mg/dL)</u> Nombre d'épisodes moyen Durée <u>hyperglycémies (>300 mg/dL (16,7 mmol/L))</u> Nombre d'épisodes moyen Durée
Garg <i>et al.</i> , 2006 (32) DT 1 et 2 Adultes N = 91	Groupe CGMS aveugle n = 44 DT1 = 36 DT2 = 8 Age : 44 +/- 13 ans Age du diabète : 21 +/- 12 ans 24 MDI 20 CSII HbA1c : 7,6 % +/- 1,1	Groupe CGMS ouvert n = 47 DT1 = 39 DT2 = 8 Age : 44 +/- 13 ans Age du diabète : 21 +/- 12 ans 27 MDI 20 CSII HbA1c 8,0 % +/- 1,5	3 périodes (1, 2, 3) : CGMS bras aveugle SMBG 7 mesures/jour une fois par semaine Adaptation du traitement sur les valeurs SMBG <u>périodes (1, 2, 3) résultats CGMS non connus</u>	3 jours toutes les 2 semaines bras ouvert SMBG 2 mesures/jour une fois par semaine <u>périodes (1) : résultats CGMS non connus</u> <u>périodes (2, 3) résultats CGMS connus</u> Adaptation du traitement sur les valeurs CGMS dispositif CGMS DexCom, San Diego, CA, Etats-Unis	Variations glycémiques Hypoglycémies : (<55mg/dL) Hyperglycémies (>ou = 240mg/dL)

- CSII *continuous insulin injection* = pompe à insuline ; † : MDI *multiple daily injection* = injection multiple d'insuline

Tableau 6. Résultats des études comparatives

Auteurs, année	HbA1c (%)	Variations glycémiques
	Moyenne +/- SED	Hypoglycémies hyperglycémies (nombre /fréquence)
Chase <i>et al.</i> , 2001 (26) n = 15	<p><u>SMBG n = 6</u> Base : 9,0 +/- 1,2 1 mois : 8,8 +/- 0,4 Delta 0,2 % p = ns 3 mois : 8,4 +/- 0,2 Delta 0,6 % p = ns</p> <p><u>CGMS n = 5</u> Base : 10,00 +/- 0,7 1 mois : 9,5 +/- 0,9 Delta 0,36 % p<0,01 3 mois : 8,8 +/- 0,3 Delta 1,04 % p = 0,07</p> <p><u>HbA1c base</u> SMBG vs CGMS 9,0 vs 10,0 p = ns</p>	<p><u>épisodes hypoglycémiques</u> (nombre épisodes en 1 mois) :</p> <p><u>SMBG</u> : 6,7 +/- 1,1 4/40 épisodes hypoglycémiques sont nocturnes, symptomatiques <u>CGMS</u> : 12,8 +/- 1,6 détection des hypoglycémies plus fréquentes chez le groupe CGMS : p = 0,001 17/65 épisodes hypoglycémiques sont nocturnes, uniquement détectés par CGMS car asymptotiques 3/65 épisodes hypoglycémiques nocturnes symptomatiques</p> <p><u>Score "Peur des hypoglycémies"</u> :</p> <p>CGMS <u>base</u> 61,81 <u>3 mois</u> : 56,6 p>0,05</p>
Chase <i>et al.</i> , 2003 (27) n = 40	<p><u>SMBG n = 20</u> Base 8,6 % 1 mois 8,9 % 3 mois 9,0 % 6 mois 8,5 % 9 mois 8,6 %</p> <p><u>CGMS n = 20</u> Base 8,9 % 1 mois 8,6 % 3 mois 8,4 % 6 mois 8,3 % 9 mois 8,4 %</p> <p><u>HbA1c 3 mois:</u> SMBG vs CGMS 9,0 % vs 8,4 % (test Wilcoxon Rank Sum p<0,05)</p> <p><u>HbA1c 6 et 9 mois</u> SMBG vs CGMS p = ns</p>	<p><u>Excursions glycémiques détectées par GW</u> Utilisation GW sur 3 mois : 3,5/semaine, total de lecture 11,925 3,6 % lectures = hyperglycémies > 300 mg/dL (16,7 mmol/L) 15,5 % des lectures = hypoglycémies < 70 mg/dL (3,9 mmol/L)</p> <p><u>Episodes hypoglycémiques</u> :</p> <p><u>3 mois</u> : détection des hypoglycémies (sur 24h, nocturne, diurne) plus fréquentes chez le groupe CGMS vs groupe SMBG (chi2 test, p<0,005)</p> <p><u>Score "Qualité de vie" à 3mois</u> :</p> <p>groupe SMBG = 79,8 +/- 15,5 ; groupe CGMS = 81,3 +/- 11,7, p = ns</p> <p><u>Score "Peur des hypoglycémies"</u> :</p> <p>groupe SMBG 56,4 +/- 9,6 groupes CGMS = 59,0 +/- 14,3, p = ns</p>

Tableau 6 (suite 1) - Résultats des études comparatives

Auteurs, année	HbA1c (%)	Variations glycémiques
	Moyenne +/- SED	Hypoglycémies hyperglycémies (nombre /fréquence)
<p><i>The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study group, 2005 (28)</i> n = 200</p>	<p><u>SMBG n = 101</u> Base : 8,00 +/- 0,9 % 6 mois : 7,9 % +/- 0,9 <u>CGMS n = 98</u> Base : 8,00 +/- 0,9 % 6 mois : 8,1 % +/- 0,8 Réduction de la moyenne en 6 mois dans le groupe CGMS est de (-) 0,2 % [95 % CI -0,4 à = 0,1]. <u>HbA1c 6mois</u> : SMBG vs CGMS (p = 0,15). Analyse HbA1c par sous groupes (âge, traitement à insuline, sexe, MI, centre) : pas de différence significative</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Nombre d'hypoglycémies sévères en 6 mois</u> : 2 % groupe SMBG vs 7 % groupe CGMS GW (p = 0,1) - <u>Profil glycémique par CGMS (Medtronic MiniMed)</u> : - Nombre d'hypoglycémies en 24h à 6 mois : - groupe SMBG 0,9 +/- 0,8 vs groupe CGMS GW 1,0 +/- 0,9 ; variation p = ns
<p>Chico <i>et al.</i>, 2003 (29) n = 75</p>	<p><u>SMBG n = 35 DT1</u> base 8,0 +/- 1,4 3 mois 7,5 +/- 1,8 % (p<0,01) <u>CGMS n = 40 DT1</u> base 8,3 +/- 1,6 3 mois 7,5 +/- 1,2 % (p<0,01) Baisse significative à 3 mois dans les deux groupes CGMS et SMBG intensive (8 mesures/jour) Le CGMS ne donne pas un résultat meilleur sur le contrôle glycémique comparé à une SMBG intensive (8 mesures /jour) <u>Analyse en sous groupes CSII vs MDI</u> <u>SMBG CSII n = 10/35 DT1</u> Base 8,1 +/- 1,8 à 3 mois 7,1 +/- 0,6 % (p<0,01) Delta : 1,0 % <u>SMBG MDI n = 25/35 DT1</u> Base 8,0 +/- 1,4 à 3 mois 7,6 +/- 1,1 % (p<0,05) Delta : 0,4 % <u>CGMS CSII n = 9/40 DT1</u> Base 9,4 +/- 2,0 à 3 mois 7,2 +/- 1,4 % (p<0,01) Delta : 2,2 % <u>CGMS MDI n = 31/40 DT1</u> Base 8,0 +/- 1,3 à 3 mois 7,6 +/- 0,9 % (p<0,05) Delta : 0,4 % plus forte diminution du taux d'HA1c chez les DT1 mis sous pompe à insuline</p>	<p><u>Hypoglycémies (<60 mg/dL)</u> Nombre : 81 hypoglycémies ont été détectées, durée moyenne de 214min +/- 288min (20min-7heures) Fréquence de patients présentant des épisodes asymptomatiques : 55,7 % patients CGMS (39/75) avec 62,5 % chez les DT1 et 46,6 % chez les DT2 Chez les DT1, les hypoglycémies surviennent en majorité la nuit (40 %) ou à la fois sur les deux périodes jour nuit (44 %) contre 16 % uniquement le jour, Chez les DT2, les hypoglycémies surviennent à la même fréquence (42,8 %) la nuit ou le jour contre 16 % à la fois sur les deux périodes jour nuit.</p>

Tableau 6 (suite 2) - Résultats des études comparatives

Auteurs, année	HbA1c (%)		Variations glycémiques
	Moyenne +/- SED		Hypoglycémies hyperglycémies (nombre /fréquence)
Ludvigsson et Hanas, 2003 (30) n = 32	<u>bras aveugle</u> n = 27 Base 7,75	à 3 mois 7,65 % (p = ns). <u>bras ouvert</u> n = 27 Base 7,70 à 3 mois 7,31 % (p = 0,013, 2 sided test)	<u>Hypoglycémies sévères</u> : 2 incidents 1 bras ouvert 1 bras aveugle <u>Phénomène de l'aube</u> : Fréquence 5,3 % jours chez 10/27 patients <u>Phénomène de Somogyi</u> : Fréquence : 13,3 % des jours chez 17/27 patients moins fréquent chez les patients sous pompe à insuline (5/13 vs 12/14 patients, p = 0,018 , chi2)
Tanenberg et al., 2004 (31) n = 109	<u>groupe SMBG T(-)</u> n = 58 : base : 9,0 +/-1,0, 8,3 +/-0,9 2 mois : 8,3 +/- 0,9 3 mois : 8,3 +/- 0,9 (p<0,01) delta 0,73 % +/- 1,17 %, 95 % CI, 0,41-1,05 % <u>groupe CGMST(+)</u> n = 51 : base : 9,1 +/- 1,1 2 mois : 8,3 +/- 0,9 3 mois 8,3 +/- 0,9 (p<0,01) delta 0,74 % +/- 0,95 %, 95 % CI, 0,47-1,00 % <u>HbA1c 2 mois</u> : SMBG vs CGMS (p = 0,9) <u>HbA1c 3 mois</u> : SMBG vs CGMS (p = 0,7) La baisse du taux de HbA1c est similaire entre les deux groupes CGMS et SMBG (p = 0,95)		<u>Hypoglycémies</u> Fréquence : SMBG 1,7 +/- 1,2 CGMS : 1,4 +/- 1,1 % SMBG vs CGMS (p = 0,3) Durée des hypoglycémies SMBG : 81,0 minutes +/- 61,1. CGMS : 49,4 minutes +/- 40,8 SMBG vs CGMS (p = 0,009) <u>Hyperglycémies</u> Fréquence : SMBG : 2,87 +/- 1,2 CGMS : 2,9 +/- 1,28 SMBG vs CGMS (p = 0,65) Durée SMBG : 171,6 minutes +/- 90,6 CGMS : 208,5 minutes +/- 135,3 SMBG vs CGMS (p = 0,15)
Garg et al., 2006 (32) n = 91			Périodes 2 + 3 : durée heure/jour/patient <u>hypoglycémie diurne (<55mg/dL)</u> : bras aveugle : 0,94h/jour bras ouvert 0,74h/jour delta (-) 21 % (p<0,001) <u>hypoglycémie nocturne (<55mg/dL)</u> bras aveugle 0,33h/jour bras ouvert 0,21h/jour delta (-)38 % (p<0,001) <u>hyperglycémies (≥240mg/dL)</u> bras aveugle 6,46h/jour bras ouvert 4,99h/jour delta (-) 23 % (p<0,001) Il y a donc réduction du risque d'hypoglycémies et des hyperglycémies par accès en temps réel et continu des glycémies.

• : CSII *continuous insulin injection* = pompe à insuline ; † : MDI *multiple daily injection* = injection multiple d'insuline ; nd : non donné résultats non détaillé

Tableau 7. Présentation des séries de cas prospectives

Auteurs, année	Effectif	Caractéristiques des patients	Méthode	Critères évalués
Bode <i>et al.</i> , 1999 (33)	DT1 adultes N = 9	N = 9/9 6F/3M âge du diabète : 18,2 +/- 9,2 ans (8-33 ans) âge : 42,7 ans +/- 12 4MDI 5 pompes à insuline - HbA1c : 9,9 % +/- 1,1 % - SMBG/jour : 3,4 +/- 0,7	CGMS 2x sur 1 semaine Changement thérapeutique sur les valeurs CGMS : variation dose insuline, temps d'injection Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c Mesure à 0 et 5 semaines
Kaufman <i>et al.</i> , 2001 (34)	DT1 enfants n = 47	N = 47 18M/29F âge : 11,8 +/- 4,6 ans (2,7 à 29,1) âge du diabète : 5,5 +/- 3,5 ans 24 MDI 23 CSII Deux sous-groupes n = 35 HbA1c >0,8 % avec au moins 1 critère suivant : fluctuations glycémiques, hyperglycémie à jeun, suspicion de phénomène de l'aube, dosage insulinaire >1-1,5 unités par kg par jour, réponse hiératique aux corrections n = 12 HbA1c <0,8 % avec hypoglycémies récurrentes	SMBG 4 points/ jour pendant 3 jours CGMS 3 jours Adaptation du traitement sur les valeurs CGMS changement du dosage de l'insuline en majorité pour les pompes à insuline et type et dose pour les MDI Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c Mesure à -3, 0, 3 et 6 mois Hypoglycémies (<70 mg/dL) Nombre d'épisodes moyen par patients Phénomène de l'aube Fréquence
Schiaffini <i>et al.</i> , 2002 (37)	DT1 enfant n = 27	N = 18/27 12M/15F Age : 10,4 +/- 0,8 ans (6-13,1 ans) tous MDI HbA1c 7,6 % - Taux fructosamine 351,2 µmol/L)	<u>Intervention et sélection des volontaires</u> 4-5 mesures SMBG / jour CGMS 3 jours Adaptation thérapeutique des volontaires <u>A 6 semaines</u> 4-5 mesures SMBG / jour CGMS 3 jours Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	Hypoglycémies fréquence et durée Taux de fructosamine

Tableau 7 (suite 1) - Présentation des séries de cas prospectives

Auteurs, année	Effectif	Caractéristiques des patients	Méthode	Critères évalués
Salardi <i>et al.</i> , 2002 (35)	DT1 Enfants N = 28	N = 28/28 Age : 14,8 +/- 4,8 ans (5,7-24,8 ans) tous MDI HbA1c 8,7 % +/-1,3 avec n = 19 HbA1c ≥ 8 % et n = 9 HbA1c < 8 % - Taux fructosamine 412,8 +/- 59,5 µmol/L	<u>Intervention et sélection des volontaires</u> CGMS 3 jours. n = 44 sélection des patients à profil CGMS complet sur 72H : n = 28 Adaptation thérapeutique des volontaires Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c Mesure à 0, 3 et 6 mois Excursions glycémiques Hypoglycémies (fréquence) Hyperglycémies (fréquence)
Schaepelynck- Bélicar <i>et al.</i> , 2003 (36)	DT1 enfant n = 12	N = 12 7M/5F Age : 16,2 +/- 3 ans Age du diabète : 6,8 +/- 2,1 ans HbA1c : 10,1 % +/- 1,2 10MDI 2 CSII - SMBG : 2,22 +/- 0,41 mesure/jour (n = 7) et < 1 (n = 5)	<u>Intervention :</u> 4 points SMBG CGMS 3 jours Adaptation thérapeutique sur les résultats CGMS <u>A 2 mois :</u> 4 points SMBG CGMS 3 jours Dispositif : CGMS Medtronic MiniMed, Inc	HbA1c Mesure à 0, 2 mois Contrôle : SMBG Excursions glycémiques Hypoglycémies Hyperglycémies Index LBGI (<i>low blood glucose index</i> , Kaufman 2001) : indicateur du risque d'hypoglycémies sévères
Garg <i>et al.</i> , 2004 (38)	DT1 Adultes N = 15	N = 15/15 6M/9F Age : 37 +/- 11 ans Age du diabète : 21 +/- 11 ans HbA1c : 7,41 % +/- 0,004 7MDI 8 CSII	SMBG : 2 mesures/jour CGMS : deux périodes aveugle t (50 +/- 16 jours) ouverte (44 +/- 17 jours) <u>aveugle</u> résultats CGMS inconnus pour le patient <u>ouverte</u> résultats CGMS connus pour le patient dispositif CGMS DexCom, SanDiego, CA, Etats-Unis	Excursions glycémiques Hypoglycémies Hyperglycémies

• : CSII *continuous insulin injection* = pompe à insuline ; † : MDI *multiple daily injection* = injection multiple d'insuline

Tableau 8. Résultats des séries de cas prospectives

Auteurs, année	Groupe	HbA1c (%) Moyenne +/- SED	Variations glycémiques Hypoglycémies hyperglycémies (nombre/fréquence)	Autres
Bode <i>et al.</i> , 1999 (33)	DT1 adultes n = 9	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} étude pilote CGMS - base : 9,9 % +/- 1,1 % - 5 semaines : 8,8 % +/- 1,0 (p = 0,006) - 10 semaines : 8,6 % (p = 0,019) 		
Kaufman <i>et al.</i> , 2001 (34)	DT1 enfants n = 47	n = 47 base 8,6 % +/- 1,5 3 mois 8,4 % +/- 1,3 delta (-) 0,2 % (p = 0,03, <i>Student t test</i>). 6 mois 8,3 % +/- 1,3 delta (-) 0,3 % Sous groupes : HbA1c > 0,8 % (n = 35) et HbA1c < 0,8 % (n = 12) - <u>diminution HbA1c</u> n = 25/35 (HbA1c > 0,8 %) n = 2 HbA1c < 0,8 % base : 9,08 % +/- 1,1 3 mois delta (-) 0,66 % - <u>augmentation HbA1c</u> n = 7/35 (HbA1c > 0,8 %) et n = 9/12 (HbA1c < 0,8) base : 7,88 % +/- 0,9 3 mois delta (+) 0,43 % - <u>stabilisation HbA1c</u> n = 3/35 (HbA1c > 0,8 %) et n = 1/12 (HbA1c < 0,8)	<u>Hypoglycémies nocturnes</u> Fréquence : 1,17 +/- 1,3 /nuit 83 % patients présentent au moins 1 épisode <u>Phénomène de l'aube</u> : 10 patients/47 (22 %)	
Schiaffini <i>et al.</i> , 2002 (37)	DT1 enfant n = 18/27	-	<u>Hypoglycémies</u> N = 18 Base : 3,9 +/- 2,2 épisodes en 72 h 5 semaines : 2,5 +/- 1,7 épisodes en 72heures (p<0,05).	<u>Taux de fructosamine</u> (µmol/L) Base : 349 +/- 24 5 semaines : 330 +/- 30 (p<0,05).

Tableau 8 (suite 1) - Résultats des séries de cas prospectives

Auteurs, année	Groupe	HbA1c (%) Moyenne +/- SED	Variations glycémiques Hypoglycémies hyperglycémies (nombre/fréquence)	Autres
Salardi <i>et al.</i> , 2002 (35)	DT1 Enfants N = 28	<u>N = 28</u> <u>base</u> : 8,7 % +/- 1,3 <u>3 mois</u> : delta (-) 0,40 % +/- 0,9 (p = 0,05, <i>paired student T test</i>) <u>6 mois</u> : delta (-) 0,43 % +/- 0,87 (p = 0,032, <i>paired student T test</i>) - Une baisse >1 % est maintenue à 6 mois pour 5 patients.	<u>Hypoglycémies asymptomatiques nocturnes</u> (<40 mg/mL) Fréquence : 18 % des nuits (15/84) 50 % des patients (12/28) <u>Hyperglycémies</u> Fréquence : >80 % des patients (23/28) dont Hyperglycémies >400mg/mL : chez 54 % des patients (15/28)	
Schaepelynck- Bélicar <i>et al.</i> , 2003 (36)	DT1 enfant n = 12	- N = 12 - <u>base</u> : 10,1 % +/- 1,2 - <u>2 mois</u> : 8,75 % +/- 1,06 (p < 0,05)	<u>Excursions de la glycémie (hypo et hyperglycémies)</u> <u>base</u> : 3,5 +/- 1,3 événements par patients <u>2 mois</u> : 2,08 +/- 1,37 (p < 0,05) avec baisse de 26 à 16 pour les événements diurnes avec baisse de 17 à 8 pour les événements nocturnes	<u>contrôles SMBG</u> <u>base</u> : 2,22 +/- 0,41 n = 7 et <1 n = 5 <u>2 mois</u> : 2,91 +/- 0,98 n = 10 et n = 2 <u>Index LBG1</u> (indicateur du risque d'hypoglycémie sévères) n = 7 <u>Base</u> : 1,74 +/- 0,9 <u>2 mois</u> : 2,4 +/- 0,4 (p = ns)
Garg <i>et al.</i> , 2004 (38)	DT1 adultest n = 15		<u>Excursions de la glycémie (heures/jours)</u> ouverte vs aveugle <u>Hypoglycémies</u> aveugle : 7,23 ouverte : 4,57 delta (-) 47 % (p < 0,05) <u>Hyperglycémies</u> aveugle : 2,62 ouverte : 1,53 delta (-) 25 % (p < 0,05) réduction du risque d'hypoglycémies et des hyperglycémies	

• : CSII *continuous insulin injection* = pompe à insuline ; † : MDI *multiple daily injection* = injection multiple d'insuline

RÉFÉRENCES

La présentation des références a été établie avec [le Service Documentation](#), selon l'application des règles de Vancouver et en deux colonnes.

Littérature analysée

1. World Health Organization. Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 2002.
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Paris: ANAES; 1999.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-42.
4. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367(9513):847-58.
5. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Guilhot J, Fender P, *et al.* Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : quelles évolutions entre 1998 et 2000 ? *Rev Méd Ass Mal* 2002;33(4):257-65.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
8. Charbonnel B, Boivineau C, Chopinet P, Daninos JM, Drouin P, Durain D, *et al.* Auto-surveillance glycémique chez le diabétique 1995. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1995;21(4):285-9.
9. Hanaire-Broutin H. Insulinothérapie et autosurveillance glycémique : schéma thérapeutique et recommandations. *Diabetes Metab* 2003;29(Suppl 2):2S21-5.
10. Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques. Surveillance glycémique et technique d'injection d'insuline. Recommandations de bonnes pratiques Alfédiam paramédical. Paris: Alfédiam; 2003.
11. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendrault B, Carel JC, Couvaras O, *et al.* Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(7):1146-53.
12. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997;20(5):714-20.
13. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, *et al.* Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabet Med* 1998;15(9):752-9.
14. Tercyak KP, Johnson SB, Kirkpatrick KA, Silverstein JH. Offering a randomized trial of intensive therapy for IDDM to adolescents. Reasons for refusal, patient characteristics, and recruiter effects. *Diabetes Care* 1998;21(2):213-5.
15. Guerci B. La variabilité glycémique asymptomatique : comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique ? *Diabetes Metab* 2003;29(2 Pt 1):179-88.

16. Bolli GB. How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2):B43-52.
17. Heise T, Koschinsky T, Heinemann L, Lodwig V. Hypoglycemia warning signal and glucose sensors: requirements and concepts. *Diabetes Technol Ther* 2003;5(4):563-71.
18. Grimaldi A, Slama G, Tubiana-Rufi N, Heurtier A, Selam JL, Scheen A, *et al.* L'hypoglycémie du patient diabétique. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1997;23(1):100-8.
19. Beregszászi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noël M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997;131(1 Pt 1):27-33.
20. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Paris: ANAES; 2000.
21. Renard E. Insulinothérapie par pompe à insuline : autosurveillance glycémique continue ou traditionnelle ? *Diabetes Metab* 2003;29(2 Pt 2):S54-62.
22. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005;28(5):1231-9.
23. Buckingham B, Block J, Wilson DM. Continuous glucose monitoring. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2005;12(4):273-9.
24. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Edlinger C, Charpentier E, Baffert S, Perrin JP, Fery-Lemonnier E. *Holter glycémique*. Paris: CEDIT; 2001.
25. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. GlucoWatch® G2 Biographer for the non-invasive monitoring of glucose levels. Canberra: MSAC; 2004.
26. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, *et al.* Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001;107(2):222-6.
27. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, Klingensmith G, Garg SK, van Wyhe M, *et al.* Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):790-4.
28. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study group. A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2005;28(5):1101-6.
29. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The Continuous Glucose Monitoring System is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26(4):1153-7.
30. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):933-8.
31. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, *et al.* Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proc* 2004;79(12):1521-6.
32. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, *et al.* Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29(1):44-50.
33. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring

used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46(3):183-90.

34. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the Continuous Glucose Monitoring System. Clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24(12):2030-4.

35. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cicognani A, *et al.* The glucose area under the profiles obtained with Continuous Glucose Monitoring System relationships with HbA_{1c} in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(10):1840-4.

36. Schaepelynck-Bélicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *Diabetes Metab* 2003;29(6):608-12.

37. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, *et al.* The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(4):324-9.

38. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):734-8.

Nomenclatures française et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2005 (CPT 2005). Chicago (IL): AMA; 2005.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare Benefits Schedule. 1 January 2006. <http://www9.health.gov.au/mbs/> [consulté le 28-02-2006]

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Classification Commune des Actes Médicaux. Version 2. Mise à jour 28/07/2005 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site = AMELI [consulté le 28-02-2006].

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Biologie. Mise à jour du 01/02/2006 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site = AMELI [consulté le 28-02-2006].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Mise à jour du 10/11/2005. <http://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/nomenclature-texte.htm> [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 52. Décembre 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 62. Mars 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/maj/maj62_acte_spec.pdf [consulté le 28-02-2006].

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature enrichie à l'usage des praticiens conseils. Paris: UCANSS; 2000.

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature générale des actes professionnels des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et auxiliaires médicaux. Nomenclature des actes de biologie médicale. Paris: UCANSS; 2005.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation :

Holter glycémique : Mesure ambulatoire de la glycémie en continu (CGMS)

Classement CCAM : non classé

Code : Nut 024

Date de l'avis : 18 octobre 2006

Le **service attendu** est considéré suffisant. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

- identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques présentant ou suspectés d'hypoglycémies sévères ou récurrentes,
- identification des variations glycémiques en vue d'un ajustement thérapeutique chez les patients adultes et enfants diabétiques non contrôlés (hors valeurs cibles recommandées).

2. Gravité de la pathologie

Le diabète est une pathologie grave de part les complications associées :

- complications microvasculaires (néphropathie diabétique, rétinopathie et neuropathie diabétique, pied diabétique) ;
- complications macrovasculaires (en particulier, maladies cardiovasculaires majoritairement responsables des décès des personnes diabétiques).

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Cet acte est un acte diagnostique à visée thérapeutique.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Cet acte s'inscrit dans la stratégie thérapeutique en seconde intention après échec des traitements conventionnels pour le contrôle du diabète lorsque ceux ci n'ont pas permis une prise en charge optimale du patient (hors valeurs cibles recommandées) ou que des déviations glycémiques sont suspectées.

5. Amélioration du service attendu : l'ASA est jugée modérée (III).

6. Population cible

L'estimation de la population cible concernée par la CGMS est d'environ 25% des patients sous insuline (environ 260 000 patients traités par insulinothérapie seule, et 76 000 patients traités par association d'injection d'insuline et de traitements oraux), soit environ 84 000 patients.

7. Modalités de mise en œuvre : sans objet.

8. Exigences de qualité et de sécurité

Cet acte technique simple est lié directement à une prise en charge thérapeutique des patients diabétiques.

Cet acte doit être indiqué, réalisé et interprété par des spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition, médecine interne et pédiatrie. Ces spécialistes doivent être formés auprès d'autres spécialistes en ayant la pratique.

Le patient doit être habitué au contrôle capillaire de la glycémie et être formé à ce type d'enregistrement par le spécialiste.

L'environnement nécessaire est le suivant : logiciel d'analyse et ordinateur.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants

Des études complémentaires sur l'impact clinique de l'acte (qualité de vie, adhésion au traitement) et sur son impact organisationnel et économique dans la prise en charge du patient diabétique seraient souhaitables.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2. :

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarques : sans objet.