



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

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

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 (Hba1c > 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 continu indisponibles par des techniques alternatives. Elle correspond dans ce cas à un besoin non couvert.