



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

21 décembre 2010

CONCLUSIONS		
Nom :	Système PARADIGM VEO , pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel	
Modèles et références :	Référence	Désignation
	MMT-554 MMT-754	PARADIGM VEO, pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel
	MMT-7002C MMT-7002D	Capteur de glucose
	MMT-7703	Transmetteur MiniLink
Demandeur :	MEDTRONIC France SAS	
Fabricant :	MEDTRONIC Minimed (Etats-Unis)	
Données disponibles :	Aucune étude spécifique du dispositif n'est disponible. Les données fournies concernent des versions antérieures du dispositif ou d'une partie du dispositif ainsi que des modèles d'autres fabricants. Etudes associant un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe ou par multi-injections : - L'étude de Bode et al. comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, incluant 71 patients suivis sur deux périodes de 72 heures. Elle évalue la fiabilité de la mesure en continu du glucose et compare l'efficacité des alertes sur les excursions glycémiques entre les patients pour lesquels les alarmes sont activées et ceux pour lesquels elles ne le sont pas. - L'étude de Deiss et al. comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, incluant 162 patients suivis durant 3 mois. Elle évalue principalement la réduction du taux d'HbA_{1c} entre le début et la fin de l'étude chez les patients porteurs du dispositif en continu et chez ceux qui le portent périodiquement comparativement à un groupe contrôle qui réalise uniquement une surveillance de la glycémie capillaire. - L'étude réalisée par la Juvenile Diabetes Research Foundation comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, incluant 322 patients répartis en deux groupes, ceux porteurs d'un système de mesure en continu du glucose et ceux pratiquant uniquement une auto-surveillance de la glycémie capillaire, stratifiés par tranche d'âge et suivis durant 6 mois ; un groupe de 80 patients porteurs d'un système de mesure en continu du glucose a été suivi durant 6 mois supplémentaires. Etudes associant un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe : - Une étude non publiée incluant 87 patients suivis sur 6 mois et l'étude STAR-3 incluant 495 patients suivis sur 1 an. Etudes comparatives, randomisées, multicentriques, ouvertes. Le critère principal d'évaluation de chacune de ces études porte sur la différence variation de l'HbA_{1c} entre le groupe porteur de la pompe et du système de mesure en continu du glucose et celui des patients traités par multi-injections. - L'étude de Raccach et al., comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, incluant 132 patients suivis sur 6 mois. Son objectif est de déterminer si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par pompe associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement. Une modélisation utilisant le Core Diabetes Model a été également communiquée.	

Service Attendu (SA) :	Insuffisant pour une inscription sur la LPPR La CNEDiMTS considère que l'intérêt potentiel de PARADIGM VEO justifie néanmoins sa prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale pour permettre la production de données cliniques et économiques complémentaires.
Critères de la prise en charge dérogatoire :	<u>Critères d'éligibilité des patients</u> - Patients diabétiques de type 1 - Et ayant bénéficié d'un traitement optimisé par pompe depuis plus 6 mois - Et ayant bénéficié d'un renforcement thérapeutique (programme d'éducation thérapeutique) durant les 3 dernières années - Et ayant bénéficié d'un dépistage des fluctuations de la glycémie par holter et d'une optimisation de la programmation de la pompe en fonction des résultats depuis plus de 3 mois - Et répondant à un ou plusieurs des critères suivants : - une HbA_{1c} >8% à tous les contrôles durant les 6 derniers mois et à au moins deux reprises - au moins une hypoglycémie sévère (ayant nécessité le recours d'un tiers) ou coma durant les 6 derniers mois - au moins en moyenne 4 hypoglycémies modérées (seuil <0,7g/L) par semaine depuis 6 mois <u>Population cible</u> Environ 23500/146000 (16%) des patients diabétiques de type 1 ont une pompe à insuline. Parmi eux, on suppose que moins de 38% des patients sont en échec du contrôle métabolique (HbA_{1c} >8%) ; la population cible serait donc inférieure à 9000 patients mais selon les experts entre 3500 et 5000 patients pourraient être éligibles au port de ce dispositif. <u>Modalités d'encadrement</u> Centres initiateurs de pompes prévus dans l'arrêté du 17 juillet 2006, acceptant de participer au recueil de données dans le cadre de la prise en charge temporaire et dérogatoire et disposant des capacités à réaliser ce recueil. En plus de cette prise en charge spécifique, les patients doivent être formés à la programmation, à l'utilisation du moniteur de glucose, à la nécessité de réaliser un étalonnage, à l'insertion du capteur et de plus recevoir une éducation thérapeutique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système PARADIGM VEO pour optimiser leur traitement. Les professionnels doivent pour leur part analyser les données fournies par le système de mesure en continu du glucose. <u>Durée de prise en charge</u> Elle devra permettre de réaliser une étude dont le suivi sera de 18 mois avec une analyse intermédiaire à un an ; elle prendra en compte notamment la période d'inclusion des patients qui est dépendante du nombre de sujets requis, ainsi que le temps d'analyse des données cliniques et de réévaluation du dispositif par la HAS au vu des résultats de l'étude. <u>Critères du recueil</u> L'intervention serait : Mise sous pompe associée à un moniteur de glucose en continu. Le comparateur serait : Patients éligibles mais dont la stratégie thérapeutique resterait basée sur l'insulinothérapie par pompe associée aux mesures conventionnelles de la glycémie capillaire.

	Les objectifs de ce recueil seraient : - Objectif principal Evaluer l'efficacité du contrôle glycémique du nouveau dispositif et le maintien de cet effet - Objectif secondaire : - o Évaluer l'observance - o Évaluer la satisfaction et l'amélioration de la qualité de vie - o Réaliser l'évaluation économique de l'usage de ce dispositif - o Permettre de préciser par une analyse en sous-groupe les critères d'éligibilité prédictifs de l'observance pour ce dispositif
--	---

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Référence	Désignation
MMT-554 MMT-754	PARADIGM VEO, pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel
MMT-7002C MMT-7002D	Capteur de glucose
MMT-7703	Transmetteur MiniLink

■ Conditionnement

Le boîtier PARADIGM VEO MMT-554 (capacité du réservoir d'insuline = 1,8mL) ou MMT-754 (capacité du réservoir d'insuline = 3,0mL) est fourni dans une boîte en carton contenant les éléments suivants :

- 1 pompe Paradigm Veo
- 1 manuel d'utilisation de la pompe
- 1 Quickset (MMT 399)
- 1 Quickset (MMT-396)
- 1 manuel d'utilisation du Quickset
- 1 pack de 4 piles AAA
- 1 sacoche de voyage
- 1 réservoir à insuline 3 ml MMT-332a pour les pompes MMT-754 ou 1 réservoir 1,8 ml MMT-326a pour les pompes MMT-554
- 1 manuel d'utilisation du réservoir
- 1 Quick serter MMT-395
- 1 pochette contenant 3 clamps de cathéter
- 1 clip ceinture
- 1 cache de protection enfant (protection de l'accès au réservoir et à la pile)
- 1 pochette cuir avec clip

Le capteur de glucose MMT-7002C ou MMT-7002D est toujours fourni en emballage individuel stérile, dans des boîtes en carton contenant 4 (MMT-7002D) ou 10 (MMT-7002C) capteurs. Les pansements ne sont pas fournis avec les capteurs.

Le transmetteur Minilink (MMT-7703) est fourni au sein d'un kit comprenant :

- 1 chargeur MiniLink (MMT-7705)
- 1 testeur MiniLink (MMT-7706)
- 1 dispositif Sen-serter (MMT-7500)
- 1 pile alcaline AAA pour le chargeur
- 10 pansements occlusifs "IV3000 (MMT-174)"
- 1 manuel d'utilisation du Sen-serter
- 1 manuel d'utilisation du Minilink

■ Applications

Ce système est destiné aux patients diabétiques de type 1, traités depuis plus de 6 mois par pompe à insuline, en échec de contrôle métabolique.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE, notification par le LNE/G-MED (0459), France :

- Pour le moniteur/pompe à insuline PARADIGM VEO, Classe IIb,
- Pour le capteur de glucose, Classe III,
- Pour le transmetteur MINILINK, Classe IIa.

■ Description

Le système PARADIGM VEO est composé des éléments suivants :

- le boîtier PARADIGM VEO qui inclut les fonctions de pompe à insuline et de système de mesure en continu du glucose
- les consommables permettant la diffusion de l'insuline,
 - les réservoirs, destinés à contenir l'insuline
 - les kits d'infusion, composés d'un cathéter et d'un dispositif d'insertion
- un capteur de glucose qui est piqué dans le tissu sous-cutané renouvelable tous les 6 jours au maximum
- un transmetteur MiniLink qui transmet au boîtier toutes les 5 minutes les informations issues du capteur

Les deux derniers éléments ne sont utilisés que lorsque la mesure du glucose interstitiel en continu est activée.

D'autres éléments peuvent lui être associés, notamment des logiciels destinés à la sauvegarde et l'exploitation des données.

■ Fonctions assurées

PARADIGM VEO permet l'administration d'insuline (fonction pompe) et l'affichage en temps réel des mesures et des variations de la concentration de glucose du tissu interstitiel (fonction moniteur du glucose).

Les informations délivrées par le moniteur conduisent le patient, si nécessaire et après contrôle de la glycémie capillaire, à adapter son auto-traitement.

Lorsque la mesure du glucose décroît en-dessous d'un seuil programmé par le patient, la délivrance d'insuline par la pompe peut être suspendue pendant 2h, en l'absence d'intervention du patient.

■ Acte ou prestation associée

Aucun acte n'est associé à ce système.

Les prestations associées aux pompes à insuline sont inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Aucune étude fournie n'est spécifique du produit.

1.1.1 Etudes associant un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe ou par multi-injections :

- **L'étude de Bode et al.¹** est une étude multicentrique (6 centres), prospective, randomisée, ouverte, avec 2 bras de randomisation (un groupe Alerte et un groupe Contrôle). L'objectif de cette étude, réalisée à court terme, est d'évaluer la précision des mesures du glucose interstitiel et des alertes en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie, ainsi que l'efficacité de ces alertes sur les excursions glycémiques.

Le suivi est organisé sur deux périodes de 72 heures maximum chacune. Ont été inclus 71 patients. Dans la version utilisée pour cette étude, le système de mesure en continu du glucose alerte le patient en cas d'hypo ou d'hyperglycémie, mais n'affiche pas les mesures du glucose interstitiel, contrairement à PARADIGM VEO. Les auteurs ont conclu que le système testé a une précision acceptable pour réaliser un monitoring continu du glucose. En termes d'efficacité, la réponse des patients aux alertes pour hypoglycémie conduit à une diminution significative de la durée des excursions hypoglycémiques. Les autres résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative.

- **L'étude de Deiss et al.²** est une étude ouverte, multicentrique (8 centres), prospective, randomisée en 3 bras. L'objectif est d'évaluer l'impact du port d'un système de mesure en continu du glucose sur le contrôle glycémique. Les groupes sont répartis en fonction de la durée de port du système (groupe 1 : les patients le portent en continu ; groupe 2 : les patients le portent tous les 15 jours ; groupe contrôle : les patients mesurent leur glycémie capillaire uniquement). L'étude a été réalisée chez 162 patients et sa durée a été de 3 mois.

Le critère principal est la réduction du taux d'HbA_{1c} entre le début et la fin de l'étude, chez les patients du groupe 1 par rapport aux patients du groupe contrôle. Après 3 mois d'utilisation continue, l'HbA_{1c} des patients du groupe 1 diminue de 0,99±1,13%, alors qu'elle diminue de 0,39±1,03% dans le groupe-contrôle (p=0,0027). Les résultats montrent que l'utilisation continue du système de mesure en continu du glucose sur 3 mois améliore significativement l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1, dont l'équilibre glycémique était préalablement mauvais (HbA_{1c} ≥8,1%) en dépit d'un régime thérapeutique intensifié bien conduit.

- **L'étude de la JRDF³** est une étude comparative, randomisée, multicentrique (10 centres), prospective et ouverte. Les 322 patients participant sont stratifiés suivant 3 tranches d'âge (adultes : > ou = à 25ans ; adolescents : de 15 à 24 ans ; enfants : de 8 à 14 ans) et randomisés en deux groupes ; l'un est celui des patients porteurs d'un système de mesure en continu du glucose (Groupe MCG), l'autre est celui des patients utilisant des mesures conventionnelles de glycémie capillaire (groupe contrôle). Les patients sont initialement traités par pompe ou par multi-injections.

Le critère principal est la réduction du taux d'HbA_{1c} entre le début et la fin de l'étude, chez les patients du groupe MCG par rapport aux patients du groupe contrôle. Les

¹ Bode B, Gross K, Rikalo N., Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2004 Apr;6(2):105-13.

² Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2730-2.

³ Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 2;359(14):1464-76.

résultats montrent que l'utilisation d'un système de mesure en continu du glucose durant 6 mois améliore significativement l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1, âgés de 25 ans ou plus par rapport aux mesures conventionnelles de suivi (-0,53% ; IC95% [-0,71 ; -0,35] ; $p < 0,001$).

Parmi les critères secondaires, on note que les temps en minutes passés au-delà des seuils (définis $< 0,7\text{g/L}$ ou $< 0,5\text{g/L}$) entre l'initiation et la fin de l'étude ne varient pas significativement entre les groupes MCG et contrôle pour aucune des tranches d'âge quel que soit le seuil.

Quant au temps passé en hyperglycémie (définie $> 1,80\text{g/L}$ ou $> 2,5\text{g/L}$) il n'est significativement plus faible que dans pour les adultes du groupe MCG par rapport à ceux du groupe contrôle.

- **L'étude de la JRDF** a été prolongée pour certains des sujets du groupe MCG⁴. Quarante-vingt patients, âgés de 8 à 17 ans ont été suivis durant 6 mois de plus. L'analyse a différencié 3 groupes en fonction du temps effectif de port du capteur :
 - capteur porté $\geq$ 6 jours/semaine durant les 12 mois (groupe 1, $n=17$)
 - capteur porté $\geq$ 6 jours/semaine durant les 6 premiers mois puis < 6 jours/semaine (groupe 2, $n=17$)
 - capteur porté < 6 jours/semaine durant les 12 mois (groupe 3, $n=43$)

Les 17 patients du groupe 1 ont eu une réduction significative de leur HbA_{1c} à 12 mois comparativement aux 63 patients ayant utilisé la mesure en continu du glucose moins de 6 jour/semaine ($-0,8\% \pm 0,6\%$ contre $+0,1\% \pm 0,7\%$). Le schéma de l'étude ne permet pas de savoir si cet impact sur l' HbA_{1c} est significativement plus important que chez des patients qui auraient bénéficié d'une prise en charge conventionnelle de contrôle de la glycémie capillaire.

1.1.2 Etudes associant un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe

- **Une étude** comparative, prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, non publiée **d'Hermanides et al.**⁵ évalue si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline (Groupe SAP) permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par multi-injections associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement (Groupe MDI). Soixante-dix huit patients initialement traités par multi-injections ont participé à l'étude ; ils étaient randomisés en deux groupes : ceux du groupe SAP et ceux du groupe MDI. La différence brute de variation de l' HbA_{1c} des patients du groupe SAP par rapport aux patients du groupe MDI, entre l'initiation des traitements et la semaine 26 est de $-1,10\%$ (IC 95% [-1,47 ; -0,73] ; $p < 0,001$), en faveur du groupe utilisant la pompe et la mesure en continu du glucose. Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie (seuil $< 4,0\text{mmol/L}$ ou $< 0,72\text{g/L}$) ainsi que leur durée ne diffèrent pas significativement. Par contre, le temps passé en hyperglycémie est plus faible : $-17,3\%$ (IC95% [-25,1 ; -9,5] ; $p < 0,001$) dans le groupe SAP.
- **L'étude de Bergenstal et al.**⁶ (Star-3) est comparative, prospective, randomisée, multicentrique, ouverte et évalue, comme la précédente, si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline (Groupe SAP) permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par multi-injections associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement (Groupe MDI). Initialement traités par multi-injections, 495 patients ont participé à l'essai ; ils étaient

⁴ Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA, Ives B, Keady et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. Diabetes Technol Ther. 2010 Jul;12(7):507-15.

⁵ Hermanides J. et al. Non publié.

⁶ Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. ; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010 Jul 22;363(4):311-20.

randomisés en deux groupes SAP et MDI. Le suivi a eu lieu dans 30 centres situés aux Etats-Unis et au Canada durant un an.

La différence de variation de l'HbA_{1c} des patients du groupe SAP par rapport aux patients du groupe MDI, entre l'initiation des traitements et le 12^{ème} mois est de -0,6% (IC 95% [-0,7 ; 0,4] ; p<0,001), en faveur du groupe utilisant la pompe et la mesure en continu du glucose. Les temps passés en hypoglycémie (seuil <0,7g/L ou <0,5g/L) ne diffèrent pas significativement ; en revanche, le temps passé en hyperglycémie (seuil >1,80g/L ou >2,50g/L) est plus faible dans le groupe SAP quel que soit le seuil.

- **L'étude de Raccach et al.**⁷ (Real Trend) est comparative, randomisée, prospective, ouverte et multicentrique. Elle évalue si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par pompe associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement. Cent trente-deux patients, traités initialement par multi-injections, ont été inclus dans 8 centres français. Ils ont été randomisés en deux groupes : pompe à insuline associée à une mesure en continu du glucose interstitiel (groupe PRT) et pompe à insuline seule (groupe CSII).

Des réductions significatives de l'HbA_{1c} ont été obtenues dans le groupe PRT (-0,81±1,09% ; p<0,001) et dans le groupe CSII (-0,57 ± 0,94% ; p<0,001) sans que la différence entre les groupes soit significative. Tous les paramètres d'hypoglycémie sont demeurés constants et comparables dans les deux groupes. L'étude rapporte que des différences significatives étaient observées en faveur du groupe PRT pour les critères suivants : durée des épisodes d'hyperglycémie (p<0,005) et aire sous la courbe au-dessus du seuil d'hyperglycémie (p<0,05).

Les abandons d'études ont concerné 20/132 patients et le défaut d'observance au port du capteur plus de 70% du temps, 23/55 (42%) patients analysés du groupe PRT.

Les études de Bergenstal et d'Hermanides ne permettent de dissocier l'évaluation de l'impact de la mesure en continu du glucose de celui de la pompe sur la réduction de l'HbA_{1c}. Or une revue Cochrane⁸ comparant les pompes à insuline et l'insulinothérapie par multi-injections d'insuline chez le patient diabétique de type 1 montre que l'insulinothérapie par pompe permet une réduction de l'HbA_{1c} de -0,3% [-0,4% ; -0,1%] (p<0,001) comparativement à la thérapie par multi-injections. L'effet de la mesure en continu du glucose sur ce paramètre n'est donc pas démontré.

Au total, seule l'étude Real Trend permet de comparer l'efficacité d'une pompe à insuline associée à un moniteur de glucose et une pompe à insuline seule tout en maintenant la stratégie d'autocontrôle pluriquotidien de la glycémie capillaire. Néanmoins cette étude ne démontre pas d'impact, en pratique clinique, de la mesure en continu du glucose sur la variation de l'HbA_{1c} bien que la durée des épisodes d'hyperglycémies soit réduite. Dans cette étude, l'utilisation de la mesure en continu du glucose plus de 70% du temps n'a pas été possible chez 32/55 (58%) des porteurs analysés.

Hormis l'étude Real-Trend, les autres données disponibles ne permettent pas de déterminer l'intérêt de la mesure en continu du glucose associée à une pompe à insuline.

Aucune étude ne démontre que la mesure en continu du glucose réduit le nombre d'épisodes d'hypoglycémie. Seule l'étude de faisabilité, très courte, de Bode et al. arrive à cette conclusion. L'intérêt d'un arrêt temporaire de l'administration d'insuline n'a pas été démontré ni même abordé dans les études.

Aucune étude n'a inclus de femme enceinte.

Bien que dans plusieurs publications la mesure en continu du glucose soit associée à un meilleur contrôle glycémique, les études cliniques fournies ne permettent pas de confirmer l'efficacité de l'utilisation de la mesure en continu du glucose lorsque le dispositif est associé à une pompe à insuline par rapport à l'insulinothérapie par

⁷ Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. Diabetes Care. 2009 Dec;32(12):2245-50.

⁸ Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD005103. DOI: 10.1002/14651858.CD005103.pub2

pompe seule pour diminuer l'HbA_{1c} ou réduire la fréquence ou la durée des épisodes d'hypoglycémies.

L'exploration des conditions d'utilisation de ce type d'association mériterait la mise en place d'investigations bien conduites.

Aucune étude n'a permis de montrer l'intérêt de cette association de dispositifs chez la femme enceinte.

Par rapport aux dispositifs antérieurs, PARADIGM VEO permet de bloquer l'administration d'insuline mais aucune preuve de l'intérêt et de l'efficacité de l'arrêt automatique durant 2h de l'administration d'insuline n'a été apportée.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'utilisation de PARADIGM VEO est destinée aux patients traités par multi-injections puis mis sous pompe depuis plus de 6 mois mais demeurant en échec de contrôle métabolique malgré un traitement optimisé.

Il n'existe pas d'alternative technique au renforcement de la thérapeutique conventionnelle basée sur les mesures hygiéno-diététiques, l'insulinothérapie par pompe et le contrôle de la glycémie capillaire.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le diabète de type 1 est une carence en insuline résultant de la destruction des cellules bêta du pancréas ; le traitement repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L'objectif de ce traitement est d'approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. A court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (maaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA_{1c} <7,5%⁹, tout en limitant les risques d'hypoglycémies et en respectant la qualité de vie des patients.

Le diabète est une maladie grave en raison des complications qui peuvent survenir mais qui sont évitables lorsque que le contrôle métabolique de la glycémie est durablement obtenu.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010¹⁰ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Parmi eux, 5,6 % ont un diabète de type 1, c'est-à-dire environ 134000 patients. Avant 45 ans, plus de la moitié (54 %) ont un diabète de type 1. Dès 45 ans, le diabète de type 1 devient proportionnellement marginal par rapport à l'ensemble des patients diabétiques (8 % entre 45 et 54 ans, 3 % entre 55 et 64 ans, puis moins de 1 %).

Les enfants représenteraient environ 12000 personnes atteintes selon l'étude Entred ; ils sont principalement diabétiques de type 1.

La population totale diabétique de type 1 suivie est d'environ 146000 patients.

⁹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419398/ald-n8-guide-medecin-sur-le-diabete-de-type-1-de-l-adulte-actualisation-juillet-2007
[Consulté le 24/09/2010]

¹⁰ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole
http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm [consulté le 24/09/2010]

Les complications sont les suivantes :

- Microvasculaires ; elles touchent la rétine, le rein et les nerfs périphériques :
 - o La rétinopathie : son évolution peut conduire à la cécité ; le diabète est considéré comme la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans dans les pays occidentaux
 - o La néphropathie : débutante, elle touche environ 30% des diabétiques en France et la néphropathie évoluée (insuffisance rénale avérée) atteint 3% des diabétiques.
La néphropathie diabétique peut conduire à l'insuffisance rénale chronique dite terminale qui impose une solution de suppléance (dialyse rénale voire greffe rénale), grevant lourdement non seulement la qualité de vie mais aussi l'espérance de vie.
 - o La neuropathie périphérique : elle touche environ 50% des patients après 15 ans d'évolution. Chez le patient diabétique, le risque d'amputation des membres inférieurs serait multiplié par 10 à 15.
- Macrovasculaires :
Le diabétique est soumis à un risque important d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires. Ces dernières constituent une fois sur deux, la cause de décès d'un patient diabétique en France¹¹.

L'enquête Entred rapporte également que 38% des diabétiques de type 1 de cet échantillon avaient une HbA_{1c} lors du dernier contrôle >8% ; par extrapolation à l'ensemble des diabétiques de type 1, ce sont 55000 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

Une analyse réalisée par la HAS à partir des données de la CNAMTS concernant un échantillon représentatif de la population des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB), estime que 23491 (IC95% [4800 ; 42200]) patients diabétiques de type 1 ont été traités en 2009 par une pompe à insuline portable.

2.3 Impact

Le Core diabetes model permet de modéliser les effets de santé à long terme de traitements dans le diabète de type 1 ou 2 à partir de données d'études cliniques publiées. Dans le cas du système PARADIGM VEO les résultats de l'étude Real Trend ont été extrapolés pour réaliser une modélisation sur l'espérance de vie des patients.

Les données utilisées pour comparer le bénéfice obtenu par les patients traités avec PARADIGM VEO par rapport à ceux traités par pompe sans mesure en continu du glucose dans l'analyse principale sont celles de l'analyse per protocole de l'étude Real-Trend et non pas celles en intention de traiter. Cette analyse ne tient pas compte de l'observance par le patient du traitement, qui est déterminante de l'effet à long terme de celui-ci et qui, lorsqu'elle est prise en compte (dans l'analyse complète), ne fait pas apparaître de différence significative sur l'efficacité entre les traitements.

Cette modélisation ne permet donc pas d'évaluer l'intérêt à long terme de PARADIGM VEO.

De plus, l'observance retenue dans le modèle est de 83,6%. Ce chiffre paraît très élevé pour plusieurs raisons :

- le taux utilisé n'est pas explicité et n'est pas retrouvé dans l'article
- le maintien d'un taux stable de l'observance durant toute la vie du patient n'est pas argumenté
- l'attribution d'un même taux d'observance pour les deux groupes n'est pas argumentée

Aucune mesure d'impact ou modélisation ne permet d'évaluer l'intérêt de PARADIGM VEO.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu du système PARADIGM VEO est

¹¹La prévention des complications du diabète <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/DPdiabete2.pdf> [Consulté le 24/09/2010]

insuffisant en vue de son inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

Néanmoins l'intérêt potentiel de PARADIGM VEO justifie une prise en charge dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données cliniques et économiques suffisantes (article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale).

Critères d'éligibilité des patients

- *Patients diabétiques de type 1*
- *Et ayant bénéficié d'un traitement optimisé par pompe depuis plus 6 mois*
- *Et ayant bénéficié d'un renforcement thérapeutique (programme d'éducation thérapeutique) durant les 3 dernières années*
- *Et ayant bénéficié d'un dépistage des fluctuations de la glycémie par holter et d'une optimisation de la programmation de la pompe en fonction des résultats depuis plus de 3 mois*
- *Et répondant à un ou plusieurs des critères suivants :*
 - *une HbA_{1c} >8% à tous les contrôles durant les 6 derniers mois et à au moins deux reprises*
 - *au moins une hypoglycémie sévère (ayant nécessité le recours d'un tiers) ou coma durant les 6 derniers mois*
 - *au moins en moyenne 4 hypoglycémies modérées (<0,7g/L) par semaine depuis 6 mois*

Population cible

Environ 23500/146000 (16%) des patients diabétiques de type 1 ont une pompe à insuline. Parmi eux, on suppose que moins de 38% des patients sont en échec du contrôle métabolique (HbA_{1c} >8%) ; la population cible serait donc inférieure à 9000 patients mais selon les experts entre 3500 et 5000 patients pourraient être éligibles au port de ce dispositif.

Modalités d'encadrement

Centres initiateurs de pompes prévus dans l'arrêté du 17 juillet 2006, acceptant de participer au recueil de données dans le cadre de la prise en charge dérogatoire et disposant des capacités à réaliser ce recueil.

En plus de cette prise en charge spécifique, les patients doivent être formés à la programmation, à l'utilisation du moniteur de glucose, à la nécessité de réaliser un étalonnage, à l'insertion du capteur et de plus recevoir une éducation thérapeutique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système PARADIGM VEO pour optimiser leur traitement. Les professionnels doivent pour leur part analyser les données fournies par le système de mesure en continu du glucose.

Durée de prise en charge

Elle devra permettre de réaliser une étude dont le suivi sera de 18 mois avec une analyse intermédiaire à un an ; elle prendra en compte notamment la période d'inclusion des patients qui est dépendante du nombre de sujets requis, ainsi que le temps d'analyse des données cliniques et de réévaluation du dispositif au vu des résultats de l'étude.

Critères du recueil

L'intervention serait :

Mise sous pompe associée à un moniteur de glucose en continu

Le comparateur serait :

Patients éligibles mais dont la stratégie thérapeutique resterait basée sur l'insulinothérapie par pompe associée aux mesures conventionnelles de la glycémie capillaire.

Les objectifs de ce recueil seraient :

o Objectif principal

- ***Évaluer l'efficacité du contrôle glycémique du nouveau dispositif et le maintien de cet effet***

o Objectif secondaire :

- ***Évaluer l'observance***
- ***Évaluer la satisfaction et l'amélioration de la qualité de vie***
- ***Réaliser l'évaluation économique de l'usage de ce dispositif***
- ***Permettre de préciser par une analyse en sous-groupe les critères d'éligibilité prédictifs de l'observance pour ce dispositif***

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Bode B, Gross K, Rikalo N., Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. Diabetes Technol Ther. 2004 Apr;6(2):105-13.
Type de l'étude	Etude comparative, randomisée, ouverte, multicentrique (6 centres), prospective.
Objectif	Evaluer la précision de la mesure en continu du glucose en fonction de la glycémie capillaire
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 18 ans.
Critères d'exclusion	Non décrit
Cadre et lieu de l'étude	6 centres (USA).
Interventions	2 groupes portent le moniteur Guardian Continuous Monitoring System associé à deux capteurs. Ce dispositif est un système de mesure en continu du glucose interstitiel ; il n'affiche pas de données en temps réel mais des alarmes sont émises en cas d'hyper ou d'hypoglycémie Durant la période 1 (72h maximum) - groupe Alerte : les alarmes sont désactivées - groupe Contrôle : les alarmes sont désactivées Durant la période 2 (72h maximum) - groupe Alerte : les alarmes sont activées - groupe Contrôle : les alarmes sont désactivées
Critère de jugement principal	Pas de critère de jugement précis.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Multicritères : - Mesure de l'exactitude du Guardian (à partir de la différence relative absolue). - Mesure de la sensibilité et spécificité des alertes d'hypo- et d'hyperglycémie, comparativement aux mesures du lecteur de glycémie standard. - Mesure des critères d'efficacité cliniques : - Nombre quotidien d'hypo- et d'hyperglycémies, définies respectivement comme une valeur de glycémie ≤ 0.65 g/L et une valeur de glycémie $\geq 2,75$ g/L, mesurées par le Guardian. - Durée des hypo- et des hyperglycémies. - Pourcentage des mesures du Guardian ≤ 0.65 g/L et $\geq 2,75$ g/L. - Amplitude et durée des excursions glycémiques quotidiennes, définies comme la surface sous la courbe ≤ 0.65 g/L pour les hypoglycémies et $\geq 2,75$ g/L pour les hyperglycémies.
Taille de l'échantillon	Effectif calculé : non décrit Effectif recruté : 71 patients
Méthode de randomisation	Randomisation par blocs. Procédure non décrite.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	68 patients 2 patients n'ont pas été pris en compte en raison d'une mauvaise application du protocole (alarme non configurée correctement en fonction de la période) 1 patient a abandonné l'étude.

Durée de l'étude	L'étude consiste en deux périodes de 72 heures maximum chacune.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Groupe Alerte (n = 35)	Groupe Contrôle (n = 36)
	Homme / Femme	6/29	17/19
	Age (année)	42,2 ± 10,3 [24 ; 68]	45,8 ± 12,2 [24 ; 71]
	Ethnie (Caucasien/autre)	33/2	34/2
	BMI (indice de masse corporel) (kg/m2)	26,7 ± 4,9 [19,8 ; 38,8]	26,8 ± 3,9 [18,0 ; 35,8]
	Durée du diabète (années)	24,8 ± 7,5 [9 ; 37]	22,5 ± 13,0 [2 ; 51]
	HbA _{1c} (%)	7,5 ± 1,2 [5,4 ; 11,5]*	7,6 ± 1,0 [5,0 ; 10,0]
	Traitement actuel :		
	Conventionnel (injections d'insuline de 2 ou <)	1	1
	Multi-injections quotidiennes d'insuline (3 minimum)	5	10
	Pompe à insuline externe	29	25
	Dose totale d'insuline (unités/kg/jour)	0,6 ± 0,4 [0,2 ; 2,5]	0,5 ± 0,2 [0,2 ; 1,1]
	Hypoglycémie dans les 12 derniers mois (oui/non)	16/19	15/21
Hypoglycémie dans les 12 derniers mois (événements par année)	0,9 ± 2,1 [0 ; 10]	0,7 ± 1,7 [0 ; 8]	
* n=34.			
Les patients sont comparables dans les deux groupes.			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Non applicable		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Utilisation du capteur : Au total, 322 capteurs ont été portés par 71 sujets (4,5 capteurs par patient). 43 capteurs (13%) n'ont pas fourni de données : 14 capteurs n'ont pas été étalonnés correctement et 28 n'ont pas fonctionnés en raison d'une mauvaise utilisation de l'utilisateur (mauvaise insertion, saignement, plicature de l'aiguille, retrait par accident, inconfort ou ouverture par erreur de l'emballage pour un sujet). Les données analysées consistaient en 4 453 couples de valeurs de glycémie appariées, mesurées par le lecteur standard et par le capteur du Guardian. Le nombre moyen de couples de valeur par jour était de 7,0 dans le groupe Alerte et de 5,8 dans le groupe Contrôle. <u>Mesure de l'exactitude de GUARDIAN :</u> La différence relative absolue moyenne (médiane) est égale à 21,3±18,8% (17,3%). Le biais numérique médian (ou la différence entre la valeur mesurée par le capteur et la valeur mesurée par le lecteur standard) est égal à -0,077g/L. Le coefficient de corrélation entre les deux méthodes de mesure de la glycémie est de 0,87. La droite de régression linéaire présente une pente de 0,80 et une ordonnée à l'origine de 0,1931 g/L.		

Mesure de la sensibilité et spécificité des alertes d'hypo- et d'hyperglycémie, comparativement aux mesures du lecteur de glycémie standard :

Hypoglycémie :

Seuils d'alerte (g/L)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	Faux positifs (%)
0,7	67	90	47
0,75	75	88	49
0,8	83	86	51
0,85	87	83	54
0,9	91	80	57

Au seuil d'alerte pour hypoglycémie de 0,7 g/l et par rapport au lecteur de glycémie capillaire standard, le Guardian présente une sensibilité de 67%, une spécificité de 90% et un taux de faux positifs de 47%. Pour ces faux positifs, la valeur médiane de glycémie capillaire est mesurée à 0,87 g/l par le lecteur de glycémie standard.

Hyperglycémie :

Seuils d'alerte (g/L)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	Faux positifs (%)
1,90	88	87	44
2,00	85	90	40
2,10	81	92	36
2,20	77	94	31
2,30	73	95	28
2,40	68	96	22
2,50	63	97	19

Au seuil d'alerte pour hyperglycémie de 2,50 g/l et par rapport au lecteur de glycémie capillaire standard, le Guardian présente une sensibilité de 63%, une spécificité de 97% et un taux de faux positifs de 19%. Pour ces faux positifs, la valeur médiane de glycémie capillaire est mesurée à 2,25 g/l par le lecteur de glycémie standard.

Mesure des critères d'efficacité cliniques :

Comparaison des excursions hypo et hyperglycémiques :

	Groupe Alerte n=32			Groupe Contrôle (n = 36)			P
	Période 1	Période 2	Période 2 - Période 1	Période 1	Période 2	Période 2 - Période 1	
Hypoglycémie :							
Nombre d'excursion /jour	1,4	1,5	+0,5	1,2	1,0	+0,03	0,18
Durée des excursions (Min)	64,4	33,6	-27,8 ^a	63,8	69,6	-4,5	0,03
% de valeurs < seuil	6,8	3,5	-1,3 ^b	10,2	5,1	+0,2	0,24
Aire sous la courbe (mg/jour/dl)	0,53	0,21	-0,08 ^c	0,49	0,44	-0,04	0,59
Hyperglycémie :							
Nombre d'excursion /jour	0,5	0,8	+0,2 ^d	0,8	0,9	+0,1	0,13
Durée des excursions (Min)	87,1	72,9	-9,6	98,1	93,1	+9,9	0,55
% de valeurs > seuil	3,2	4,3	-0,3	5,0	6,6	+1,0	0,80
Aire sous la courbe (mg/jour/dl)	1,20	1,14	-0,06	2,07	2,86	+0,05	0,90

a : p= 0,004, b : p= 0,04, c: p= 0,10, d: p=0,07.

Effets secondaires	7 patients ont rapportés 11 évènements indésirables. 3 patients ont rapportés 7 cas d'irritations de faible intensité, 2 patients ont rapporté chacun un cas de saignement excessif d'intensité modérée, un patient a rapporté un cas d'inconfort d'intensité modérée et un patient a rapporté un hématome d'intensité modéré.
COMMENTAIRES GÉNÉRAUX	Etude de très courte durée. Seuls les patients du groupe Alerte ont exploité les informations fournies par le dispositif durant la deuxième période, c'est-à-dire durant 3 jours maximum. Cette étude ne permet pas de comparer l'efficacité de Guardian lorsqu'il est associé à une pompe ou à un traitement par multijection. La source de financement de l'étude n'est pas décrite. L'un des auteurs est salarié de la société Medtronic.

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2730-2.
Type de l'étude	Etude comparative, randomisée, multicentrique, en ouvert
Objectif	Evaluer si le port d'un système de mesure en continu du glucose permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport à la prise en charge par glycémie capillaire exclusivement
METHODE	
Critères d'inclusion	- Patient diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an - $HbA_{1c} \geq 8,1\%$ au début de l'étude - Patient bénéficiant d'une insulinothérapie intensive depuis plus de 3 mois par multi-injections (au moins 3 injections prévues par jour) ou par pompe à insuline externe - Patient entraîné à la modification de son traitement en fonction de son alimentation ou de son activité
Cadre et lieu de l'étude	7 centres en Europe et 1 en Israël Parmi eux 2 centres français ayant inclus 45 / 162 patients
Interventions	3 groupes de 27 enfants et 27 adultes : - groupe 1 : port de GUARDIAN RT en continu - groupe 2 : port de GUARDIAN RT durant 3 jours tous les 15 jours et contrôles glycémiques capillaires exclusifs entre ces périodes - groupe 3 (groupe contrôle) : contrôle de la glycémie uniquement avec des lecteurs capillaires
Critère de jugement principal	- Réduction de l' HbA_{1c} des patients utilisant Guardian RT en continu par rapport aux patients du groupe contrôle, entre l'initiation et la fin de l'étude. (Groupe 1 / Groupe 3)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Pour les critères cités ci-dessous : - différences entre les patients utilisant Guardian RT en continu par rapport aux patients du groupe contrôle (Groupe 1 / Groupe 3) - différences entre les patients utilisant Guardian RT en discontinu par rapport aux patients du groupe contrôle (Groupe 2 / Groupe 3) y compris pour la réduction de l'HbA_{1c} - différences les patients utilisant Guardian RT en continu par rapport à ceux l'utilisant en discontinu (Groupe 1 / groupe 2) y compris pour la réduction de l'HbA_{1c} Critères de jugement : Hypoglycémie : - nombre d'excursions en dessous de 70mg/dL - temps (en mn) d'hypoglycémie en dessous de 70mg/dL / 24h - aire sous la courbe en dessous de 70mg/dL - pourcentage de temps passé en dessous de 70mg/dL (non analysé) Hyperglycémie - nombre d'excursions au-dessus de 190mg/dL - temps (en mn) d'hyperglycémie au-dessus de 190mg/dL / 24h - aire sous la courbe en dessous au-dessus de 190mg/dL - pourcentage de temps passé au-dessus de 190mg/dL (non analysé) Marqueur métabolique - évolution du taux de fructosamine Satisfaction du patient et du médecin - réponses au questionnaire de qualité de vie - réponses au questionnaire de satisfaction (groupes 1 et 2) - retour d'informations de l'investigateur Economie de la santé - hospitalisations ou consultations non-programmées
Taille de l'échantillon	Effectif calculé : 50 patients nécessaires par groupe Effectif recruté : 54 patients inclus par groupe
Méthode de randomisation	Enveloppe scellée ouverte dans chaque centre lorsque le patient est éligible

RESULTATS																													
Nombre de sujets analysés	162 patients.																												
Durée de l'étude	Patients suivi durant 3 mois L'étude s'est déroulée de août 2004 à mai 2005																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	L'âge moyen des patients est de $26,5 \pm 14,6$ ans : Chez les adultes (n = 81, âge ≥ 19 ans) - âge moyen = 39,1ans [19,0 ; 59,5] Chez les enfants (n=81), (âge < 19 ans) - âge moyen = 14,4 ans [8,0 ; 18,9] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Groupe 1</th><th>Groupe 2</th><th>Groupe Contrôle</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hommes</td><td>29/54 (54%)</td><td>16/54 (30%)</td><td>26/54 (48%)</td><td>71/162 (44%)</td></tr> <tr> <td>Adultes</td><td>50%</td><td>50%</td><td>50%</td><td>50%</td></tr> <tr> <td>Patients sous pompe</td><td>25/54 (46%)</td><td>23/54 (42%)</td><td>30/54 (56%)</td><td>78/162 (48%)</td></tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td><td>$9,5 \pm 1,1$</td><td>$9,6 \pm 1,2$</td><td>$9,7 \pm 1,3$</td><td></td></tr> </tbody> </table> On ne retrouve pas de différences entre les groupes à l'inclusion hormis le pourcentage de femmes qui est proportionnellement plus important dans le groupe 2 que dans les autres groupes. Dans le sous-groupe des enfants, une différence significative (p=0,0194) de la durée des hyperglycémies plus faible dans le groupe 1 que dans le groupe contrôle est observée. Dans le sous-groupe des adultes, une différence significative (p=0,0473) du nombre d'épisodes d'hyperglycémies plus nombreux dans le groupe 1 que dans le groupe contrôle est observée.					Groupe 1	Groupe 2	Groupe Contrôle	Total	Hommes	29/54 (54%)	16/54 (30%)	26/54 (48%)	71/162 (44%)	Adultes	50%	50%	50%	50%	Patients sous pompe	25/54 (46%)	23/54 (42%)	30/54 (56%)	78/162 (48%)	HbA _{1c}	$9,5 \pm 1,1$	$9,6 \pm 1,2$	$9,7 \pm 1,3$	
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe Contrôle	Total																									
Hommes	29/54 (54%)	16/54 (30%)	26/54 (48%)	71/162 (44%)																									
Adultes	50%	50%	50%	50%																									
Patients sous pompe	25/54 (46%)	23/54 (42%)	30/54 (56%)	78/162 (48%)																									
HbA _{1c}	$9,5 \pm 1,1$	$9,6 \pm 1,2$	$9,7 \pm 1,3$																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>HbA_{1c}</th><th>Groupe 1</th><th>Groupe Contrôle</th><th>P (intergroupe)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Population totale</td><td>Différence (M3-J0)</td><td>- 0,99 $\pm$ 1,1</td><td>- 0,39 $\pm$ 1,0</td><td>0,003</td></tr> <tr> <td>P (intragroupe)</td><td><0,0001</td><td>0,0053</td><td></td></tr> </tbody> </table> Dans la population totale, l'HbA_{1c} a diminué significativement dans chaque groupe ; chez les porteurs de Guradian RT en continu par rapport aux patients du groupe contrôle, cette différence est significativement plus forte (en 3 mois).					HbA _{1c}	Groupe 1	Groupe Contrôle	P (intergroupe)	Population totale	Différence (M3-J0)	- 0,99 $\pm$ 1,1	- 0,39 $\pm$ 1,0	0,003	P (intragroupe)	<0,0001	0,0053												
	HbA _{1c}	Groupe 1	Groupe Contrôle	P (intergroupe)																									
Population totale	Différence (M3-J0)	- 0,99 $\pm$ 1,1	- 0,39 $\pm$ 1,0	0,003																									
	P (intragroupe)	<0,0001	0,0053																										

Résultats inhérents
au(x) critère(s) de
jugement
secondaire(s)

Groupe 1 / Groupe 3 : moyennes (écart-type ou étendue non renseignés)

		Groupe 1	Groupe 3	P (intergroupe)
Hypoglycémie	Nombre d'excursions			
	Différence (M3-J0)	- 0,13	- 0,16	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Temps en hypoglycémie (en mn)			
	Différence (M3-J0)	+ 1,67	+ 1,59	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Aire sous la courbe (en mg / dL x 24h)			
	Différence (M3-J0)	- 0,023	- 0,002	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
Hyperglycémie	Nombre d'excursions			
	Différence (M3-J0)	- 0,10	+ 0,17	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Temps en hyperglycémie (en mn)			
	Différence (M3-J0)	- 82,56	- 28,80	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Aire sous la courbe (en mg / dL x 24h)			
	Différence (M3-J0)	- 5,90	- 1,51	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
Taux de fructosamine (μmol/L)	Différence (M3-J0)	-43,20	-4,52	0,0034
	P (intragroupe)	<0,0001	NS	

Groupe 2 / Groupe 3

		Groupe 2	Groupe 3	P (intergroupe)
Hypoglycémie	Nombre d'excursions			
	Différence (M3-J0)	+0,07	-0,16	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Temps en hypoglycémie (en mn)			
	Différence (M3-J0)	-11,84	+1,59	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Aire sous la courbe (en mg / dL x 24h)			
	Différence (M3-J0)	-0,314	-0,002	NS
	P (intragroupe)	0,0482	NS	
Hyperglycémie	Nombre d'excursions			
	Différence (M3-J0)	+ 0,08	+ 0,17	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
	Temps en hyperglycémie (en mn)			
	Différence (M3-J0)	-109,48	-28,80	NS
	P (intragroupe)	0,0368	NS	
	Aire sous la courbe (en mg / dL x 24h)			
	Différence (M3-J0)	-7,53	-1,51	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
Taux de fructosamine (μmol/L)	Différence (M3-J0)	-16,59	-4,52	NS
	P (intragroupe)	NS	NS	
HbA _{1c}	Différence (M3-J0)	-0,70	-0,39	NS
	P (intragroupe)	<0,0001	0,0053	

	Groupe 1 / Groupe 2 Il n'y a pas de différence significative des caractéristiques des épisodes d'hyper ou d'hypoglycémie entre les groupes. La variation de l'HbA_{1c} n'est pas non plus différente entre les groupes. Qualité de vie et satisfaction La qualité de vie des patients interrogés à l'aide du questionnaire DSQOLS a été évaluée per-protocole (N=156). La seule différence significative intergroupe concerne les plaintes des patients porteurs de Guardian RT qui ont augmenté (durant l'étude) par rapport au groupe contrôle. Parmi les réponses aux questionnaires de satisfaction des patients (taux de retour 93%), on note que la majorité des patients ont trouvé utile GUARDIAN RT pour la gestion de leur diabète et que la fonction la moins appréciée concerne les alarmes (alarme nocturne, fausses alarmes et caractéristiques des alarmes). Parmi les réponses aux questionnaires de satisfaction des praticiens (taux de retour 98%), on note que GUARDIAN RT leur a permis de mieux explorer les excursions glycémiques de diagnostiquer les hyperglycémies. Ils considèrent majoritairement que GUARDIAN RT ne permet pas de réduire le nombre de consultations non programmées ou les appels téléphoniques.
Effets secondaires	Aucun des 7 événements indésirables graves répertoriés n'a été attribué au dispositif. Parmi les événements non-graves rapportés par les cliniciens et attribués initialement au dispositif, on note : • 7 cas de réaction allergique à l'adhésif du transmetteur ; • 4 cas liés à l'insertion du capteur (douleur ou saignement au site d'insertion) ; • 1 cas de désinsertion du capteur.
COMMENTAIRES GENERAUX	Etude de courte durée (3 mois). Cette étude ne permet pas de comparer l'efficacité de Guardian RT lorsqu'il est associé à une pompe ou à un traitement par multijection ; on ignore donc l'impact de chaque association sur les résultats obtenus. L'analyse en sous-groupe n'a pas été retenue. L'observance de la glycémie capillaire durant l'étude n'est décrite dans aucun des groupes. L'étude a été financée par Medtronic Europe. Plusieurs auteurs ont déclaré des conflits d'intérêt avec Medtronic.

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 2;359(14):1464-76.
Type de l'étude	Randomisée comparative multicentrique en ouvert
Objectif	Evaluer si le port d'un système de mesure en continu du glucose permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport à la prise en charge par glycémie capillaire exclusivement chez les enfants, les adolescents et les adultes
METHODE	
Critères d'inclusion	- diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an - HbA_{1c} compris entre 7 et 10% - Traité par pompe à insuline ou au moins 3 injections par jour - Age ≥ 8ans - Pas d'utilisation d'un système de mesure du glucose en continu durant les 6 mois précédant l'étude
Critères d'exclusion	- Patient n'ayant pas porté pendant au moins 6 jours un capteur durant la phase d'essai avec au moins 96h de mesures enregistrées dont 24h durant la nuit. - Grossesse ou désir de grossesse
Cadre et lieu de l'étude	10 centres aux Etats-Unis
Interventions	Les patients éligibles (après la phase d'essai) sont randomisés en 2 groupes : - groupe MCG : les patients portent l'un des systèmes de mesure en continu du glucose suivant : - o DexCom Seven - o Minimed Paradigm RealTime - o Abbott Freestyle Navigator - Groupe Contrôle : Les groupes sont stratifiés en sous groupes : - par tranche d'âge : - o adultes : > ou = à 25ans - o adolescents : de 15 à 24 ans - o enfants : de 8 à 14 ans - par niveau d'hémoglobine glyquée < ou = à 8,0% ; > à 8,0% Les patients du groupe contrôle ont porté une semaine un holter glycémique à la semaine 13 et à la semaine 26.
Critère de jugement principal	Variation de l'HbA _{1c} entre l'initiation et la semaine 26
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Entre les différents sous groupes : Diminution relative de plus de 10% de l'HbA_{1c} Diminution absolue de > = à 0,5% de l'HbA_{1c} Augmentation relative de plus de 10% de l'HbA_{1c} Augmentation absolue de > = à 0,5% de l'HbA_{1c} Taux de patient à la semaine 26 ayant une HbA_{1c} < 7% Survenue d'hypoglycémie (<0,7g/L ou <0,5g/L) et d'hyperglycémie (>1,80g/L ou >2,5g/L) : temps passé au-delà des seuils
Taille de l'échantillon	Effectif calculé : 86 patients nécessaires par tranche d'âge Effectif recruté : en moyenne 54 patients inclus par groupe soit 108 patients par tranche d'âge
Méthode de randomisation	Non décrite Stratification par tranche d'âge et niveau d'HbA_{1c}

RESULTATS																																																																																										
Nombre de sujets analysés	Un screening de 345 patients a été réalisé ; 322 patients ont été inclus dans l'étude : 165 patients dans le groupe MCG 157 dans le groupe contrôle Les 23 patients n'ont pas été inclus en raison de l'échec du port du moniteur de glucose																																																																																									
Durée de l'étude	26 semaines																																																																																									
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td colspan="2">Adultes ≥ 25 ans</td><td colspan="2">Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans</td><td colspan="2">Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans</td></tr><tr><td>Effectif</td><td colspan="2">98</td><td colspan="2">110</td><td colspan="2">114</td></tr><tr><td></td><td>Groupe MCG</td><td>Groupe contrôle</td><td>Groupe MCG</td><td>Groupe contrôle</td><td>Groupe MCG</td><td>Groupe contrôle</td></tr><tr><td>Effectif</td><td>52</td><td>46</td><td>57</td><td>53</td><td>56</td><td>58</td></tr><tr><td>Femmes – n (%)</td><td>31 (60%)</td><td>26 (57%)</td><td>29 (51%)</td><td>38 (72%)</td><td>27 (48%)</td><td>29 (50%)</td></tr><tr><td>Age (année)</td><td>41,2 ±11,2</td><td>44,6 ±12,3</td><td>18,8 ±3,0</td><td>18,2 ± 2,7</td><td>11,4 ± 2,0</td><td>11,6 ± 2,1</td></tr><tr><td>Durée du diabète (année)</td><td>23,6 ±10,6</td><td>21,8 ±10,4</td><td>9,5 ±4,8</td><td>8,8 ± 4,0</td><td>6,2 ± 3,1</td><td>5,3 ± 2,8</td></tr><tr><td>Pompes à insuline – n (%)</td><td>43 (83%)</td><td>39 (85%)</td><td>38 (67%)</td><td>40 (75%)</td><td>47 (84%)</td><td>49 (84%)</td></tr><tr><td>HbA_{1c} 7,0–8,0 % – n (%)</td><td>43 (83%)</td><td>40 (87%)</td><td>34 (60%)</td><td>36 (68%)</td><td>32 (57%)</td><td>34 (59%)</td></tr><tr><td>HbA_{1c} 8,1–8,9 % – n (%)</td><td>8 (15%)</td><td>5 (11%)</td><td>18 (32%)</td><td>11 (21%)</td><td>18 (32%)</td><td>23 (40%)</td></tr><tr><td>HbA_{1c} ≥ 9,0 % – n (%)</td><td>1 (2%)</td><td>1 (2%)</td><td>5 (9%)</td><td>4 (8%)</td><td>2 (4%)</td><td>3 (5%)</td></tr><tr><td>Nombre de glycémie capillaire par jour</td><td>6,5 ± 2,3</td><td>6,6 ± 2,2</td><td>5,6 ± 2,0</td><td>6,1 ± 2,6</td><td>6,7 ± 2,1</td><td>7,0 ± 2,5</td></tr></table> Les groupes dans chaque tranche d'âge sont comparables.							Adultes ≥ 25 ans		Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans		Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans		Effectif	98		110		114			Groupe MCG	Groupe contrôle	Groupe MCG	Groupe contrôle	Groupe MCG	Groupe contrôle	Effectif	52	46	57	53	56	58	Femmes – n (%)	31 (60%)	26 (57%)	29 (51%)	38 (72%)	27 (48%)	29 (50%)	Age (année)	41,2 ±11,2	44,6 ±12,3	18,8 ±3,0	18,2 ± 2,7	11,4 ± 2,0	11,6 ± 2,1	Durée du diabète (année)	23,6 ±10,6	21,8 ±10,4	9,5 ±4,8	8,8 ± 4,0	6,2 ± 3,1	5,3 ± 2,8	Pompes à insuline – n (%)	43 (83%)	39 (85%)	38 (67%)	40 (75%)	47 (84%)	49 (84%)	HbA _{1c} 7,0–8,0 % – n (%)	43 (83%)	40 (87%)	34 (60%)	36 (68%)	32 (57%)	34 (59%)	HbA _{1c} 8,1–8,9 % – n (%)	8 (15%)	5 (11%)	18 (32%)	11 (21%)	18 (32%)	23 (40%)	HbA _{1c} ≥ 9,0 % – n (%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (9%)	4 (8%)	2 (4%)	3 (5%)	Nombre de glycémie capillaire par jour	6,5 ± 2,3	6,6 ± 2,2	5,6 ± 2,0	6,1 ± 2,6	6,7 ± 2,1	7,0 ± 2,5
	Adultes ≥ 25 ans		Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans		Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans																																																																																					
Effectif	98		110		114																																																																																					
	Groupe MCG	Groupe contrôle	Groupe MCG	Groupe contrôle	Groupe MCG	Groupe contrôle																																																																																				
Effectif	52	46	57	53	56	58																																																																																				
Femmes – n (%)	31 (60%)	26 (57%)	29 (51%)	38 (72%)	27 (48%)	29 (50%)																																																																																				
Age (année)	41,2 ±11,2	44,6 ±12,3	18,8 ±3,0	18,2 ± 2,7	11,4 ± 2,0	11,6 ± 2,1																																																																																				
Durée du diabète (année)	23,6 ±10,6	21,8 ±10,4	9,5 ±4,8	8,8 ± 4,0	6,2 ± 3,1	5,3 ± 2,8																																																																																				
Pompes à insuline – n (%)	43 (83%)	39 (85%)	38 (67%)	40 (75%)	47 (84%)	49 (84%)																																																																																				
HbA _{1c} 7,0–8,0 % – n (%)	43 (83%)	40 (87%)	34 (60%)	36 (68%)	32 (57%)	34 (59%)																																																																																				
HbA _{1c} 8,1–8,9 % – n (%)	8 (15%)	5 (11%)	18 (32%)	11 (21%)	18 (32%)	23 (40%)																																																																																				
HbA _{1c} ≥ 9,0 % – n (%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (9%)	4 (8%)	2 (4%)	3 (5%)																																																																																				
Nombre de glycémie capillaire par jour	6,5 ± 2,3	6,6 ± 2,2	5,6 ± 2,0	6,1 ± 2,6	6,7 ± 2,1	7,0 ± 2,5																																																																																				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation de l'HbA_{1c} entre l'initiation et la semaine 26 La différence est significative (-0,53% ; IC95% [-0,71 ; -0,35] ; p<0,001) en faveur du groupe MCG chez les + de 25 ans. Dans les autres tranches d'âge pas de différence significative.																																																																																									
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Diminution relative de plus de 10% de l'HbA_{1c} <table><tr><td></td><td>Adultes ≥ 25 ans</td><td>Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans</td><td>Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans</td></tr><tr><td>Groupe MCG</td><td>13 (26%)</td><td>8 (14%)</td><td>16 (29%)</td></tr><tr><td>Groupe contrôle</td><td>2 (4%)</td><td>5 (10%)</td><td>7 (12%)</td></tr><tr><td>p</td><td>0,003</td><td>NS</td><td>0,04</td></tr></table> Diminution absolue de > = à 0,5% de l'HbA_{1c} <table><tr><td></td><td>Adultes ≥ 25 ans</td><td>Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans</td><td>Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans</td></tr><tr><td>Groupe MCG</td><td>24 (38%)</td><td>20 (36%)</td><td>30 (54%)</td></tr><tr><td>Groupe contrôle</td><td>5 (11%)</td><td>19 (37%)</td><td>18 (31%)</td></tr><tr><td>p</td><td><0,001</td><td>NS</td><td>0,009</td></tr></table> Augmentation relative de plus de 10% de l'HbA_{1c} <table><tr><td></td><td>Adultes ≥ 25 ans</td><td>Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans</td><td>Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans</td></tr><tr><td>Groupe MCG</td><td>0 (0%)</td><td>2 (4%)</td><td>5 (9%)</td></tr><tr><td>Groupe contrôle</td><td>1 (2%)</td><td>2 (4%)</td><td>2 (3%)</td></tr><tr><td>p</td><td>NS</td><td>NS</td><td>NS</td></tr></table>							Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans	Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans	Groupe MCG	13 (26%)	8 (14%)	16 (29%)	Groupe contrôle	2 (4%)	5 (10%)	7 (12%)	p	0,003	NS	0,04		Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans	Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans	Groupe MCG	24 (38%)	20 (36%)	30 (54%)	Groupe contrôle	5 (11%)	19 (37%)	18 (31%)	p	<0,001	NS	0,009		Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans	Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans	Groupe MCG	0 (0%)	2 (4%)	5 (9%)	Groupe contrôle	1 (2%)	2 (4%)	2 (3%)	p	NS	NS	NS																																				
	Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans	Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans																																																																																							
Groupe MCG	13 (26%)	8 (14%)	16 (29%)																																																																																							
Groupe contrôle	2 (4%)	5 (10%)	7 (12%)																																																																																							
p	0,003	NS	0,04																																																																																							
	Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans	Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans																																																																																							
Groupe MCG	24 (38%)	20 (36%)	30 (54%)																																																																																							
Groupe contrôle	5 (11%)	19 (37%)	18 (31%)																																																																																							
p	<0,001	NS	0,009																																																																																							
	Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans ≤ Age ≤ 24 ans	Enfants 8 ans ≤ Age ≤ 14 ans																																																																																							
Groupe MCG	0 (0%)	2 (4%)	5 (9%)																																																																																							
Groupe contrôle	1 (2%)	2 (4%)	2 (3%)																																																																																							
p	NS	NS	NS																																																																																							

Augmentation absolue de $\geq$ à 0,5% de l'HbA_{1c}

	Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans $\leq$ Age $\leq$ 24 ans	Enfants 8 ans $\leq$ Age $\leq$ 14 ans
Groupe MCG	0 (0%)	7 (13%)	12 (21%)
Groupe contrôle	5 (11%)	7 (14%)	7 (12%)
p	0,02	NS	NS

Taux de patient à la semaine 26 ayant une HbA_{1c} < 7%

	Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans $\leq$ Age $\leq$ 24 ans	Enfants 8 ans $\leq$ Age $\leq$ 14 ans
Groupe MCG	17 (34%)	8 (14%)	15 (27%)
Groupe contrôle	4 (9%)	9 (18%)	7 (12%)
p	0,005	NS	0,01

Survenue d'hypoglycémie (<0,7g/L ou <0,5g/L) : temps en minutes passé au-delà des seuils (valeur à l'initiation / valeur à la semaine 26)

Aucune différence significative entre les groupes MCG et contrôle pour aucune des tranches d'âge quelque soit le seuil.

Survenue d'hyperglycémie (>1,80g/L ou >2,5g/L) temps en minutes passé au-delà des seuils (valeur à l'initiation / valeur à la semaine 26)

Seuil		Adultes ≥ 25 ans	Adolescents 15 ans $\leq$ Age $\leq$ 24 ans	Enfants 8 ans $\leq$ Age $\leq$ 14 ans
>1,8g/L	Groupe MCG	497/394	650/591	745/643
	Groupe contrôle	549/519	641/591	671/635
	p	0,002	NS	NS
>2,5g/L	Groupe MCG	149/101	271/215	343/242
	Groupe contrôle	181/161	265/242	282/268
	p	<0,001	NS	NS

Effets indésirables

Non décrits hormis les hypoglycémies

**COMMENTAIRES
GENERAUX**

Les patients inclus ont majoritairement une HbA_{1c} <8%. Ils ne sont pas représentatifs de la population pour laquelle l'inscription est revendiquée.
Le nombre de contrôles glycémiques quotidiens initiaux montre que l'observance est très forte et que les patients concernés correspondent à une minorité de patients français diabétiques de type 1 (Cf. résultats de l'étude Entred).
L'observance de la glycémie capillaire durant l'étude n'est décrite dans aucun des groupes.
Cette étude ne permet pas de comparer l'efficacité de la pompe PARADIGM Real-Time associé à un système de mesure en continu du glucose aux autres stratégies ou aux autres dispositifs.
L'étude a été financée par la JDRF avec l'aide financière (remise pour l'achat du matériel de l'étude) de DexCom, Medtronic et Abbott Diabetes Care et avec la contribution matérielle de Lifescan et Abbott Diabetes Care

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Hermanides J. et al. <i>Non publié.</i>
Type de l'étude	Essai comparatif prospectif randomisé multicentrique en ouvert
Objectif	Evaluer si le port d'un système de mesure en continu du glucose associée à une pompe à insuline permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par multi-injections associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement
METHODE	
Critères d'inclusion	- Patient diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an - Patients âgés de 18 à 65 ans - $HbA_{1c} \geq 8,2\%$ au début de l'étude
Critères d'exclusion	- Problèmes d'audition ou détérioration de la vision - Toxicomanie (hors consommation de nicotine) - Anomalie cutanée abdominale - Traitement psychiatrique (hors traitement pour dépression) - Traitement par pompe durant les 6 mois précédents - Grossesse - Insuffisance cardiaque - Cancer - Néphropathie - Participation à une autre étude clinique
Cadre et lieu de l'étude	8 centres en Europe Parmi eux, 1 centre français ayant inclus 1/87 patient
Interventions	Lors de l'inclusion tous les patients portent durant 6 jours un moniteur GUARDIAN REAL-TIME sans affichage, ni alarme, utilisé comme un holter glycémique afin de fournir au clinicien des informations pour optimiser le traitement dans chaque bras lors de l'initiation des traitements après la randomisation des 2 groupes : - Groupe SAP : les patients sont traités par une pompe à insuline PARADIGM REAL-TIME associant un système de mesure en continu du glucose. Ils reçoivent une formation spécifique durant les 15 premiers jours après l'initiation du traitement - Groupe MDI : les patients sont traités par multi-injections d'insuline ; avant les visites des semaines 13 et 26, les patients portent durant 6 jours un moniteur Guardian Real-Time sans affichage, ni alarme (les résultats ne sont pas exploités par le clinicien pour adapter le traitement du patient). L'adaptation de l'insuline est réalisée uniquement à l'aide de lecteurs de glycémies capillaires (au moins 3 contrôle par jour). Entre les semaines 13 et 26 les groupes ont reçu la même attention des cliniciens. Les patients des 2 groupes ont été encouragés à compter les glucides de leurs repas sans que cela soit imposé.
Critère de jugement principal	- Réduction de l'HbA_{1c} des patients utilisant PARADIGM REAL-TIME en continu par rapport aux patients du groupe MDI, entre l'initiation des traitements et la semaine 26.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Réduction de l'HbA_{1c} des patients utilisant PARADIGM REAL-TIME en continu par rapport aux patients du groupe MDI, entre la semaine 13 et la semaine 26. - Nombre d'épisodes d'hyperglycémie ($>11,1\text{mmol/L}$ ou $>2\text{g/L}$) ou d'hypoglycémie ($<4,0\text{mmol/L}$ ou $<0,72\text{g/L}$) - % de Temps passé en hyperglycémie - % de Temps passé en hypoglycémie - Proportion de patient atteignant une $HbA_{1c} < 7\%$ - Temps de contact avec l'équipe médicale - Quantité journalière d'insuline administrée
Taille de l'échantillon	Données confidentielles non-rapportées à la demande du fabricant en raison de la non-publication des résultats, à ce jour.
Méthode de randomisation	Centralisée via internet et une interface sécurisée.

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Données confidentielles non-rapportées à la demande du fabricant en raison de la non-publication des résultats, à ce jour.
Durée de l'étude	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	
Effets indésirables	
COMMENTAIRES GENERAUX	Cette étude compare des patients mis sous pompe à insuline et associant un système de mesure en continu du glucose à une stratégie de traitement par multi-injection. L'étude ne permet pas de déterminer si l'effet obtenu est dû à la pompe seule ou si la mesure en continu du glucose a eu un impact sur les résultats. Le nombre de glycémie capillaire recommandé dans le groupe multi-injections est $>$ ou $=$ à 3 ; cette recommandation est inférieure à celle en vigueur en France. Le nombre moyen de contrôles réalisés n'est précisé dans aucun groupe. Etude financée par MEDTRONIC International Trading SARL Plusieurs auteurs ont déclaré des conflits d'intérêt avec Medtronic.

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. ; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010 Jul 22;363(4):311-20.
Type de l'étude	Etude comparative, randomisée, prospective, multicentrique, en ouvert
Objectif	Evaluer si le port d'un système de mesure en continu du glucose associée à une pompe à insuline permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par multi-injections associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement
METHODE	
Critères d'inclusion	- diabétique de type 1 - HbA_{1c} ≥ 7,4% et ≤ 9,5% - suivi par l'investigateur depuis au moins 6 mois - Autosurveillance par un lecteur de glycémie capillaire au moins 4 fois par jour durant les 30 derniers jours - âgé de 7 à 70 ans - traité par multi-injections d'insuline (dont un analogue insulinique de longue durée) depuis au moins 3 mois - patient ayant accès à un ordinateur
Critères d'exclusion	- insulinothérapie par pompe durant les 3 années précédant l'étude - plus de 2 hypoglycémies sévères durant les 12 derniers mois - traitement par antidiabétiques oraux durant les 3 derniers mois - grossesse ou désir de grossesse
Cadre et lieu de l'étude	30 centres aux Etats-Unis et au Canada
Interventions	Patients répartis en 2 groupes : - Groupe SAP : patients équipés d'une pompe et d'un système de mesure en continu du glucose (PARADIGM REAL-TIME) - Groupe MDI : les patients conservent leur traitement par multi-injection Les deux groupes effectuent des mesures de la glycémie capillaire - Avant la randomisation : Tous les sujets sont formés au comptage de glucides et à l'insulinothérapie fonctionnelle - Après la randomisation : Les patients du groupe SAP ont reçu pendant les 5 premières semaines une formation à l'utilisation de la pompe et une à l'utilisation du moniteur de glucose Les patients du groupe MDI reçoivent un holter glycémique (ne leur délivrant aucune alerte ni aucune information) durant une semaine, à l'initiation du traitement, à 6 mois et à 1 an.
Critère de jugement principal	Modification du taux moyen d' HbA _{1c} entre l'initiation et la fin de l'étude (1 an)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Proportion de patients atteignant une HbA_{1c} <7,0% à un an Taux d'hypoglycémies sévères Aire sous la courbe du temps passé en hypoglycémie (<0,7g/L ou <0,5g/L) et en hyperglycémie (>1,80g/L ou >2,5g/L)
Taille de l'échantillon	Requis : 495 patients Recrutés : 495 patients
Méthode de randomisation	Non décrite. Stratification en sous-groupe en fonction de l'âge
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	495 patients randomisés 10 patients ont été exclus pour n'avoir fourni qu'une valeur d'HbA_{1c} 485 patients analysés en intention de traiter - 244 dans le groupe SAP - 241 dans le groupe MDI

Durée de l'étude	De janvier 2007 à décembre 2009. Temps de suivi des patients = 1an						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	485 patients dont 329 adultes.						
		Groupe SAP			Groupe MDI		
		Tous les patients (N=244)	Adultes (N=166)	Enfants (N=78)	Tous les patients (N=241)	Adultes (N=163)	Enfants (N=78)
	Age – années	32.2 ± 17.5	41.9 ± 12.3	11.7 ± 3.0	31.5 ± 16.5	40.6 ± 12.0	12.7 ± 3.1
	Homme – n (%)	140 (57)	94 (57)	46 (59)	134 (56)	93 (57)	41 (53)
	Activité professionnelle						
	Non renseigné – n (%)	3 (1)	3 (2)	0	4 (2)	4 (2)	0
	En activité – n (%)	140 (57)	139 (84)	1 (1)	128 (53)	127 (78)	1 (1)
	Au foyer – n (%)	8 (3)	8 (5)	0	7 (3)	7 (4)	0
	Retraité – n (%)	8 (3)	8 (5)	0	8 (3)	8 (5)	0
	Etudiant – n (%)	87 (36)	9 (5)	78 (100)	99 (41)	21 (13)	78 (100)
	Sans emploi – n (%)	6 (2)	6 (4)	0	7 (3)	7 (4)	0
	Données cliniques						
	Durée du diabète – années	15.2 ± 12.5	20.2 ± 12.2	4.7 ± 3.1	15.4 ± 12.0	20.2 ± 11.7	5.4 ± 3.7
HbA _{1c} à l'inclusion – %	8.3 ± 0.5	8.3 ± 0.5	8.3 ± 0.6	8.3 ± 0.5	8.3 ± 0.5	8.3 ± 0.5	
Poids – kg	71.9 ± 25.3	80.8 ± 15.9	49.0 ± 17.9	73.0 ± 21.8	85.1 ± 18.5	51.6 ± 19.3	
IMC – kg /m2	25.3 ± 6.0	27.4 ± 4.4	20.2 ± 3.8	25.6 ± 5.6	28.4 ± 5.7	20.6 ± 4.5	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Modification de l'HbA _{1c} (valeur à l'initiation – valeur à un an)						
		Groupe SAP	Groupe MDI	Différence	P		
	Tous patients	-0,8 ± 0,8%	-0,2 ± 0,9%	-0,6% IC 95% [-0,7 ; 0,4]	<0,001		
	Adultes	-1,0 ± 0,7%	-0,4 ± 0,8%	-0,6% IC 95% [-0,8 ; 0,4]	<0,001		
	Enfant	-0,4 ± 0,9%	+0,2 ± 1,0%	-0,5% IC 95% [-0,8 ; -0,2]	<0,001		
La différence de variation de l'HbA _{1c} est significativement plus importante chez les patients du groupe SAP que chez ceux du groupe MDI.							
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Proportion de patients atteignant une HbA _{1c} <7,0% à un an						
		Groupe SAP	Groupe MDI	P			
	Tous patients	67/244 (27%)	23/241 (10%)	<0,001			
	Adultes	57/166 (34%)	19/163 (12%)	<0,001			
	Enfant	10/78 (13%)	4/78 (5%)	NS			
	Taux d'hypoglycémies sévères						
	Les taux d'hypoglycémies sévères sont identiques dans les 2 groupes d'études et pour chaque tranche d'âge.						
	Aire sous la courbe du temps passé en hypoglycémie (<0,7g/L ou <0,5g/L)						
	Pas de différences entre les 2 groupes d'études et pour chaque tranche d'âge.						
	Aire sous la courbe du temps passé en hyperglycémie (>1,80g/L ou >2,50g/L)						
Différence significative en faveur du groupe SAP pour chacun seuils et pour chaque tranche d'âge. (p<0,001 dans chacun des cas)							

Effets indésirables	2 hospitalisations pour cellulite liées à une infection au niveau du site d'insertion du capteur dans le groupe SAP. 1 décès non lié au protocole dans le groupe MDI.
COMMENTAIRES GENERAUX	L'étude ne permet pas de déterminer si l'effet obtenu est dû à la pompe seule ou si la mesure en continu du glucose a eu un impact sur les résultats. La présence d'un holter glycémique sur le groupe MDI a pu avoir une incidence sur le comportement des patients du groupe MDI. L'inclusion de patients dont l'HbA_{1c} était comprise entre 7,4% et 9,5% limite la possible généralisation à l'ensemble des diabétiques de type 1 mal équilibrés. Des temps de formation plus importants dans le groupe SAP ont pu avoir une incidence sur la prise en charge des patients du groupe SAP. L'observance de la glycémie capillaire durant l'étude n'est décrite dans aucun des groupes. Etude financée par Medtronic, Novo Nordisk, LifeScan, Bayer et Becton dickinson Plusieurs auteurs ont déclaré des conflits d'intérêt avec des laboratoires dont Medtronic.

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. Diabetes Care. 2009 Dec;32(12):2245-50.
Type de l'étude	Etude comparative, randomisée, prospective, ouverte, multicentrique
Objectif	Evaluer si le port d'un système de mesure en continu du glucose associée à une pompe à insuline permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par pompe associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement
METHODE	
Critères d'inclusion	- diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an - $HbA_{1c} \geq 8\%$ - suivi par l'investigateur depuis au moins 3 mois - âgé de 2 à 65 ans - traité par basal/bolus avec injection d'insuline rapide au moment des repas
Critères d'exclusion	Non décrit
Cadre et lieu de l'étude	8 centres en France
Interventions	Patients randomisés en 2 groupes - groupe PRT : Pompe à insuline associée à une mesure en continu du glucose interstitiel (Paradigm Real-time) - groupe CSII : Pompe à insuline seule. Dans chaque groupe les contrôles de la glycémie capillaire ne sont pas modifiés comparativement à leur pratique habituelle. Après la randomisation, les deux groupes portent durant trois jours un holter glycémique. Puis pendant 9 jours le groupe PRT utilise la fonction moniteur en continu du glucose tout en poursuivant un traitement par multiinjection. L'initiation du traitement par pompe dans chacun des groupes ne débute qu'à J12 après la randomisation à la visite 3. Les patients des deux groupes portent les trois derniers jours de l'étude un holter glycémique.
Critère de jugement principal	Différence de variation de l' HbA_{1c} entre l'initiation (Visite 3) et M6 (Visite 6) entre les deux groupes
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Glucose moyen Hypoglycémie : - nombre d'excursions en dessous de 70mg/dL - temps (en h) d'hypoglycémie en dessous de 70mg/dL / 24h - aire sous la courbe en dessous de 70mg/dL Hyperglycémie - nombre d'excursions au-dessus de 190mg/dL - temps (en h) d'hyperglycémie au-dessus de 190mg/dL / 24h - aire sous la courbe en dessous au-dessus de 190mg/dL Dose totale d'insuline quotidienne
Taille de l'échantillon	Requis : 52 patients par groupe
Méthode de randomisation	Non décrit
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	132 patients ont été inclus et randomisés 4 ont abandonné avant l'initiation des traitements par pompe 13 patients ont été exclus car aucune mesure de l'HbA_{1c} après l'initiation n'était disponible 115 patients (55 dans le groupe PRT ; 60 dans le groupe CSII) ont été analysés. Au total 20 patients ont abandonné l'étude (14 dans le groupe PRT et 6 dans le groupe CSII)

Durée de l'étude	Patients suivi durant 26 semaines L'étude s'est déroulée de mai 2006 à mai 2008					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes						
	Effectif – n					
	Adultes, âge >18ans – n (%)					
	Age moyen – années					
	Hommes – n (%)					
	Poids – kg					
	IMC – kg/m²					
	Durée du diabète – années					
	HbA _{1c} a l'initiation – %					
	Dose d'insuline journalière totale – UI					
Les patients sont comparables dans les deux groupes						
Résultats inhérents au critère de jugement principal		HbA _{1c}		Groupe PRT	Groupe CSII	P (intergroupe)
	Population totale	Différence M6-J _{initiation})	- 0,81 ± 1,09%	- 0,57 ± 0,94%	NS	
		P (intragroupe)	<0,001	<0,001		
Les variations d'HbA _{1c} de chaque groupe sont significativement différentes mais pas la différence de ces variations. Les auteurs notent que dans le groupe PRT 23/55 patients analysés n'ont pas porté leurs capteurs plus de 70% comme cela était requis dans le protocole.						
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Concentration en glucose interstitiel moyen					
	Les variations du glucose de chaque groupe sont significativement différentes :					
	Survenue d'hyperglycémie					
	L'étude rapporte que des différences significatives étaient observées en faveur du groupe PRT pour les critères suivants : - durée des épisodes d'hyperglycémie (p<0,005) - aire sous la courbe au dessus du seuil d'hyperglycémie (p<0,05)					
Survenue d'hypoglycémie						
Tous les paramètres d'hypoglycémie sont demeurés constants et comparables dans les deux groupes						
Variation de doses d'insuline :						
Elles ont augmenté dans chaque groupe et de manière significativement plus importante dans le groupe PRT : PRT = 6,8 ± 17,3 UI ; CSII = 1,5 ± 9,1 UI (P=0,036)						
Effets indésirables	10 événements indésirables graves ont été rapportés : - 3 dans le Groupe PRT : 2 épisodes d'acidocétose non corrigés par les patients malgré les alarmes et une hypoglycémie avec perte de connaissance - 7 dans le groupe CSII : 3 épisodes d'acidocétose ; les 4 autres événements n'étaient ni liés à la pompe ni à l'étude					
COMMENTAIRES GENERAUX	L'observance de la glycémie capillaire durant l'étude n'est décrite dans aucun des groupes. L'analyse per-protocole n'a pas été retenue. 23/24 patients non-inclus dans l'analyse per protocole étaient des patients du groupe PRT n'ayant pas réussi à porter le capteur plus de 70% du temps ; 23/55 (42%) patients n'ont pas été observant au port du capteur 70% du temps. L'étude a été financée par MEDTRONIC France					