



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

07 mars 2007

CONCLUSIONS

Nom :	GUARDIAN RT , Système de mesure en continu du glucose
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (page 3).
Fabricant :	MEDTRONIC INC. (USA)
Demandeur :	MEDTRONIC S.A.S. (France)
Données disponibles :	<p>Deux études spécifiques du système GUARDIAN sont fournies dans le dossier :</p> <ul style="list-style-type: none">- L'étude GuardControl, étude ouverte, multicentrique (8 centres), prospective, randomisée contrôlée avec 3 bras de randomisation (groupe 1 : les patients portent GUARDIAN en continu ; groupe 2 : les patients portent GUARDIAN tous les 15 jours (pendant 3 jours) ; groupe contrôle : les patients mesurent leur glycémie capillaire uniquement), réalisée chez 162 patients pendant une durée de 3 mois. <p>L'objectif de cette étude est d'évaluer la réduction du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude, chez les patients utilisant GUARDIAN RT (groupe 1) versus les patients utilisant des mesures conventionnelles de glycémie capillaire (groupe contrôle).</p> <ul style="list-style-type: none">- L'étude Bode et al., étude multicentrique (6 centres), prospective, randomisée, ouverte, avec 2 bras de randomisation (un groupe Alerte et un groupe Contrôle), comprenant deux périodes de 72 heures maximum chacune et ayant inclus 71 patients. <p>Cette étude, réalisée à court terme, a pour objectif d'évaluer la précision des mesures de glycémie interstitielle et des alertes en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie, ainsi que l'efficacité de ces alertes sur les excursions glycémiques.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt de GUARDIAN RT, chez les patients diabétiques de type 1, ayant une HbA1c $\geq 8,1\%$ en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite.- l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des complications dues au diabète et pouvant engager le pronostic vital.
Indication :	Patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8,1\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections). GUARDIAN RT doit être réservé à des patients ayant déjà reçu une éducation thérapeutique et une formation au traitement par insulinothérapie intensifiée.

Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La prescription et la formation des patients au système GUARDIAN RT doivent être assurées par un établissement hospitalier public ou privé comprenant une structure spécialisée en diabétologie ayant des unités d'éducation thérapeutique pratiquant le traitement intensif par multi-injection ou pompe à insuline du diabète de type 1.</p> <p>Concernant l'enfant, en l'absence d'une telle structure pédiatrique spécialisée, la prescription et la formation doivent être assurées par un pédiatre expérimenté en diabétologie travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.</p> <p>Les patients doivent être formés à la programmation, à l'utilisation du moniteur, 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 GUARDIAN RT pour optimiser leur traitement.</p> <p>GUARDIAN RT ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire. Une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie doit être maintenue au minimum 2 fois par jour.</p> <p>D'autre part, lors de l'apparition d'une hyper ou hypoglycémie signalée par le système GUARDIAN RT, il est nécessaire de réaliser une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie. Toute modification du traitement doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par GUARDIAN RT.</p> <p>Modalités de suivi des patients :</p> <p>A l'issue de la période de 3 mois d'utilisation du système GUARDIAN RT, il est nécessaire de ré-évaluer chaque patient afin de vérifier si le système GUARDIAN RT a permis une réduction notable du taux d'HbA1c. En cas d'échec, l'utilisation de ce système ne devrait pas être poursuivie.</p>
Amélioration du SA :	ASA de niveau II par rapport à un échec à la stratégie thérapeutique conventionnelle associée à des mesures de glycémie capillaire uniquement.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	3 ans.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement est subordonné à la présentation des résultats d'une étude clinique dont les objectifs seront précisés après consultation des sociétés savantes.
Population cible :	En France, le nombre de patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou multi-injections), dont le taux d'HbA1c est supérieur à 8 % et qui seraient prêts à utiliser le système Guardian RT en continu pendant 3 mois est estimé entre 12 000 et 13 000 .

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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

Le système Guardian RT, référence MMT-7900 EU est composé des éléments suivants :

Transmetteur : référence MMT-7700EU.

Moniteur : référence MMT-7901EU.

Sen-serter : référence MMT-7500.

Simulateur de capteur : référence MMT-7400U.

Com-Station™ : référence MMT-7301.

Logiciel Guardian Solutions™ : référence MMT-7315.

Les capteurs de glucose, références MMT-7002 (conditionnement par 10) et MMT-7002A (conditionnement par 4) sont fournis séparément.

▪ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8,1%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections). GUARDIAN RT doit être réservé à des patients ayant déjà reçu une éducation thérapeutique et une formation au traitement par insulinothérapie intensifiée.

La demande concerne l'inscription **d'une prestation** relative à l'utilisation du système Guardian RT avec l'intitulé «**Location du système de mesure en temps réel du glucose Guardian RT**», sur une période de 3 mois renouvelables (sans dépasser deux renouvellements consécutifs).

La prestation de location et sa facturation serait assurée par les établissements de santé qui formeraient les patients au système Guardian RT : utilisation et programmation du système et adaptation de leur traitement en fonction des données fournies.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPP.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa (moniteur et transmetteur) et Classe III (capteur), notifiés par le Laboratoire National de métrologie et d'essais / Groupement pour l'Evaluation des Dispositifs Médicaux, LNE/G-MED (N°459), France, le 25 mai 2005.

■ Description

Le système GUARDIAN RT, destiné à l'usage du patient, est composé des éléments suivants :

- **Capteur de glucose**, stérile et jetable. Il se conserve au réfrigérateur et se remplace après trois jours d'utilisation (garantie de 72 heures).

- **Transmetteur**, comprenant une pile, des capteurs électroniques et un transmetteur de radiofréquence. Il s'agit d'un dispositif spécifique de chaque patient (longévité et garantie de 6 mois).

- **Moniteur**. Il peut être utilisé par plusieurs patients (longévité et garantie de 1 an).

- **Simulateur de capteur**.

- **Sen-serter**, dispositif d'insertion automatique du capteur.

- **Com-Station™** et **Logiciel Guardian Solutions™**.

Le capteur de glucose est inséré en sous-cutané, au contact du liquide interstitiel. Il est composé d'une microélectrode de platine recouverte d'une fine couche de glucose-oxydase. Une oxydation du glucose se produit à l'extrémité de l'électrode. A la fin de cette réaction d'oxydo-réduction, un courant (signal électrique, ISIG = Incoming SIGnal) est généré proportionnellement à la concentration en glucose du liquide interstitiel. Le transmetteur fixé sur la peau est connecté au capteur. Il reçoit et traite les signaux émis par le capteur avant de les envoyer vers le moniteur par radiofréquence, toutes les 5 minutes environ. Le moniteur enregistre ces informations, les traite pour fournir des valeurs de glycémie et déclencher des alertes en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie.

Les informations enregistrées dans le moniteur peuvent également être téléchargées, à des fins d'analyse, sur un ordinateur par l'intermédiaire de la Com-Station™ et du logiciel Guardian Solutions™.

Le simulateur du capteur sert à dépanner le système GUARDIAN RT. En cas de problème, il se connecte au transmetteur et fournit des informations permettant de vérifier que le transmetteur ou le moniteur fonctionne correctement, sans que l'utilisation d'un capteur stérile soit nécessaire.

Le Sen-serter est un dispositif à ressort, réutilisable, recommandé pour faciliter l'insertion oblique du capteur en position sous-cutanée.

GUARDIAN RT nécessite un étalonnage au moins 2 fois par jour en saisissant dans le moniteur des valeurs de glycémie capillaires.

Les alertes de glycémie (hautes et basses) sont définies par le médecin.

■ Fonctions assurées

Mesure en continue de la glycémie interstitielle sur un intervalle de 0,4 à 4 g/l avec des systèmes d'alerte en cas d'hypo- ou d'hyperglycémies sévères.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet.

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

Deux études spécifiques du système GUARDIAN sont fournies dans le dossier :

L'étude GuardControl (étude pivot) est une étude ouverte, multicentrique (8 centres), prospective, randomisée contrôlée avec 3 bras de randomisation (groupe 1 : les patients portent GUARDIAN en continu ; groupe 2 : les patients portent GUARDIAN tous les 15 jours ; groupe contrôle : les patients mesurent leur glycémie capillaire uniquement) et réalisée chez 162 patients. La durée de l'étude est de 3 mois.

Seul le résumé de cette étude a été publié ¹.

Le critère principal est la réduction du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude, chez les patients utilisant GUARDIAN RT (groupe 1) versus les patients utilisant des mesures conventionnelles de glycémie capillaire (groupe contrôle).

Les résultats montrent que l'utilisation continue du système Guardian RT sur 3 mois améliore significativement l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1, dont l'équilibre glycémique était préalablement mauvais (HbA1c \geq 8,1%) en dépit d'un régime thérapeutique intensifié bien conduit. Après 3 mois d'utilisation continue du Guardian RT, l'HbA1c diminue de $0,99 \pm 1,13$ %, alors qu'il diminue de $0,39 \pm 1,03$ % lorsque Guardian RT n'est pas utilisé ($p=0,0027$).

L'étude Bode et al. ² est une étude multicentrique (6 centres), prospective, randomisée, ouverte, avec 2 bras de randomisation (un groupe Alerte et un groupe Contrôle) et comprenant deux périodes de 72 heures maximum chacune. 71 patients ont été inclus.

Cette étude, réalisée à court terme, a pour objectif d'évaluer la précision des mesures de glycémie interstitielle et des alertes en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie, ainsi que l'efficacité de ces alertes sur les excursions glycémiques. Dans la version utilisée pour cette étude, le système Guardian alerte le patient en cas d'hypo ou d'hyperglycémie, mais n'affiche pas les mesures de glycémie interstitielle. Les auteurs ont conclu que le Guardian présente une précision acceptable pour réaliser un monitoring continu du glucose. En terme d'efficacité, la réponse des patients aux alertes pour hypoglycémie résulte en une diminution significative de la durée des excursions hypoglycémiques. Les autres résultats ne présentent pas de différence statistiquement significative.

Ces deux études sont résumées en Annexe.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Il est reconnu et admis que l'autosurveillance glycémique est indispensable dans la prise en charge du diabète de type 1.

Elle doit être réalisée quotidiennement à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire. Cette mesure permet l'ajustement du traitement et représente la méthode ambulatoire de référence.

Cependant, GUARDIAN RT est un outil supplémentaire permettant au patient d'adapter ses décisions thérapeutiques en particulier ses doses d'insuline, mais ne permet pas de se substituer aux mesures de glycémie capillaire.

¹ Deiss D, Bolinder J, Riveline P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved Glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes care. 2006 ; 29 : 2730-2732.

² Bode B, Gross K, Rikalo N., Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose Values alert patient to Hypo- and Hyperglycemia: the Guardian Continuous Monitoring system. Diabetes Technology & Therapeutics. 2004; 6 : 105-113.

D'autres mesures de la glycémie peuvent être utilisées en complément de la glycémie capillaire :

- la mesure de la glycémie veineuse à jeun en laboratoire d'analyse médicale, permettant le contrôle de l'autosurveillance glycémique, réalisée une fois par an (le suivi systématique de l'HbA1c étant de 4 fois par an).³
- la mesure de la glycémie réalisée par un Holter glycémique, de type CGMS, qui mesure en continu (sur 3 jours) des taux de glucose permettant une analyse a posteriori par le médecin des excursions glycémiques.

Au vu des données fournies, le système GUARDIAN RT présente un intérêt chez les patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8,1%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections).

En l'absence de critères médicaux, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations ne peut se prononcer sur la mise à disposition en location ou achat du système GUARDIAN RT.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Le diabète est une pathologie grave de par les complications associées.

Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie.

Les complications chroniques et dégénératives du diabète sont la cause majeure de morbidité et de mortalité de cette pathologie. On distingue les complications microangiopathiques (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie) et macroangiopathiques (maladie coronarienne, vasculo-cérébrale et artériopathie périphérique).

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge du patient diabétique de type 1 pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. L'objectif est de maintenir l'HbA1C à moins de 7,5%.³

La diminution du taux d'HbA1c est associée à une diminution du risque de complications (rétinopathie diabétique et néphropathie).

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En l'absence de données récentes de prévalence sur le diabète en France, ont été utilisés les résultats du modèle de projection réalisé par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ce dernier prédit la prévalence du diabète traité en France métropolitaine jusque dans les années 2016, en tenant compte à la fois des prévisions démographiques et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le temps. Selon cette étude, le nombre de patients diabétiques traités en 2006 serait compris entre 2.037 et 2.166 millions.⁴

Selon les résultats de l'étude ENTRED⁵, 6.4% de ces patients auraient un diabète de type 1.

L'extrapolation de ce pourcentage au nombre de patients diabétiques en 2006, calculé selon le modèle de projection réalisé par l'InVS, permet d'estimer le nombre de patients diabétiques de type 1 entre 130 000 et 139 000 en France métropolitaine.

³ Haute autorité de santé. Diabète de type 1 de l'adulte. Guide Affection de Longue Durée. Mai 2006.

⁴ Bonaldi C, Romon I, Fagot-Campagna A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. BEH. 2006;(10):69-71.

⁵ <http://www.invs.sante.fr/publications/entred/default.htm>.

2.3 Impact

Il n'existe pas de système destiné au patient comparable au Guardian RT.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu du système GUARDIAN RT est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication retenue.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

GUARDIAN RT doit être réservé à des patients ayant déjà reçu une éducation thérapeutique et une formation au traitement par insulinothérapie intensifiée.

La prescription et la formation des patients au système GUARDIAN RT doivent être assurées par un établissement hospitalier public ou privé comprenant une structure spécialisée en diabétologie ayant des unités d'éducation thérapeutique pratiquant le traitement intensif par multi-injection ou pompe à insuline du diabète de type 1.

Concernant l'enfant, en l'absence d'une telle structure pédiatrique spécialisée, la prescription et la formation doivent être assurées par un pédiatre expérimenté en diabétologie travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

Les patients doivent être formés à la programmation, à l'utilisation du moniteur, 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 GUARDIAN RT pour optimiser leur traitement.

GUARDIAN RT ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire. Une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie doit être maintenue au minimum 2 fois par jour.

D'autre part, lors de l'apparition d'une hyper ou hypoglycémie signalée par le système GUARDIAN RT, il est nécessaire de réaliser une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie. Toute modification du traitement doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par GUARDIAN RT.

Modalités de suivi des patients :

A l'issue de la période de 3 mois d'utilisation du système GUARDIAN RT, il est nécessaire de ré-évaluer chaque patient afin de vérifier si le système GUARDIAN RT a permis une réduction notable du taux d'HbA1c. En cas d'échec, l'utilisation de ce système ne devrait pas être poursuivie.

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu de niveau II (ASA II) par rapport à un échec à la stratégie thérapeutique conventionnelle associée à des mesures de glycémie capillaire uniquement.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement est subordonné à la présentation des résultats d'une étude clinique dont les objectifs seront précisés après consultation des sociétés savantes.

Durée d'inscription proposée :

3 ans.

Population cible

Le nombre de patients diabétiques de type 1 est estimé entre 130 000 et 139 000 en France métropolitaine⁶.

Il est estimé qu'environ 70% des patients souffrant d'un diabète de type 1 sont traités par insulinothérapie intensifiée par pompe ou multi-injections (avis d'experts).

L'étude ENTRED⁷ évalue à 42 % le nombre de patients diabétiques adultes de type 1 dont le taux d'HbA1C est > 8 %, quel que soit le schéma thérapeutique.

L'étude EDIC⁸ montre qu'en dépit d'une intensification du traitement par pompe ou multi-injections (3-4 injections d'insuline avec 4 contrôles glycémiques par jour) à long terme (7 ans), environ 40 % des patients ont un taux d'HbA1C > 8 %.

En outre, l'étude GuardControl permet d'estimer qu'environ un tiers seulement des patients auront une motivation et une observance suffisante pour utiliser en continu le système Guardian RT pendant 3 mois (port du système en permanence).

En France, le nombre de patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée, dont le taux d'HbA1c est supérieur à 8 % et qui seraient prêts à utiliser le système Guardian RT en continu pendant 3 mois est estimé entre **12 000 et 13 000**.

⁶ HAS. Rapport sur la révision des descriptions génériques des dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement. 2007.

⁷ Romon I, Fosse S, Fagot-Campagna A. Etude Entred (Enchantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques). Résultats détaillés du questionnaire médecin par type de diabète et traitement. Août 2005. www.invs.sante.fr.

⁸ DCCT/EDIC writing Team. Effect of Intensive Therapy on Microvascular Complications of Type 1 diabetes Mellitus. JAMA. 2002 ; 287(19):2563-69.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	Etude GuardControl
Type de l'étude	Etude ouverte, multicentrique (8 centres), prospective, randomisée contrôlée avec 3 bras de randomisation.
Date et durée de l'étude	Date : Octobre 2004 à mai 2005.
Objectif de l'étude	Evaluer si les patients diabétiques de type 1 dont le contrôle métabolique est mauvais peuvent l'améliorer en utilisant les valeurs de taux de glucose en continu du Guardian RT comparativement aux mesures conventionnelles de glycémie capillaire.
Dispositifs utilisés	GUARDIAN RT Lecteur de Glycémie standard
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de Type 1 depuis plus d'un an ; • Enfants de 8 ans inclus à 19 ans exclus et adultes de 19 ans inclus à 60 ans exclus ; • HbA1c \geq 8,1% (mesuré par un laboratoire central) ; • Patient sous insulinothérapie intensifiée (multi-injections quotidiennes ou pompe externe) depuis au moins 3 mois ; • Patients suivi par l'investigateur depuis plus de 6 mois avant son inclusion dans l'étude. • Patients déjà formés pour l'adaptation de leurs doses d'insuline en fonction des repas, de l'activité physique ou tout autre facteur influençant leur glycémie.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patient malentendant ou atteint de surdité ; • Patient malvoyant ou atteint de cécité ; • Abus d'alcool ou de drogue autre que la nicotine ; • Allergie au capteur ou à l'un de ses composants ; • Problèmes psychiatriques ; • Patient souffrant de cancer, d'insuffisance cardiaque, de pathologie rénale ou d'autres pathologies chroniques débilantes ; • Patient sans personne de soutien fiable ; • Patient ayant prévu un voyage en avion dans les 3 mois ou ayant prévu des vacances entre les visites de suivi ; • Patient participant à une autre étude clinique (dispositif ou médicament) ; • Patient ayant participé à la phase d'expérience clinique initiale.
Cadre et lieu de l'étude	8 centres : Allemagne, Suède, France (2), Slovénie, Italie, UK, Israël.
Critère de jugement principal	Déterminer la réduction du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude (3 mois), chez les patients utilisant GUARDIAN RT versus les patients utilisant des mesures conventionnelles de glycémie capillaire. L'analyse de l'HbA1c a été réalisée par un laboratoire central pour les échantillons de l'ensemble des centres participants.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Comparer le contrôle glycémique des 3 groupes en terme d'apparition d'une hyperglycémie ($>$ 190 mg/dl) ou hypoglycémie ($<$ 70 mg/dl), la satisfaction des patients, le taux de fructosamine, le taux de glucose sanguin moyen réalisé sur 24 heures, le nombre quotidien de mesures de la glycémie capillaire, la dose d'insuline (unité/kg/jour). - Comparer la réduction du taux d'HbA1c dans les différents groupes de patients après une durée d'1 mois et 3 mois.
Taille de l'échantillon / Calcul du nombre de sujets nécessaires	150 patients (50 patients dans chaque bras de randomisation).
Durée de suivi	12 semaines.
Méthode de randomisation	Randomisation selon trois groupes (ratio 1 :1 :1) : <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : les patients portent le GUARDIAN en continu. - groupe 2 : les patients portent le GUARDIAN tous les 15 jours (2 fois par mois). - groupe contrôle : mesures conventionnelles de glycémie capillaire uniquement.
Méthode d'analyse des résultats	Modèle de mesures répétées d'analyse de la variance avec structure d'autocorrélation du 1er ordre (ANOVA). Le logiciel PROC MIXED in SAS (version 9.1) a été utilisé pour conduire cette analyse. Test de Fisher ($p \leq 0,05$). Analyses réalisées en Intention de Traiter.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	193 patients examinés. 162 patients éligibles à la randomisation. 54 patients ont été randomisés par groupe (ratio 1 :1 :1).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Chaque groupe comprends 27 adultes et 27 enfants. 6 patients n'ont pas terminé l'étude (5 dans le groupe 1 et 1 dans le groupe 2).						
		Groupe 1 (N = 54)	Groupe 2 (N = 54)	Groupe Contrôle (N = 54)	Tous (N = 162)		
	Homme / Femme	29 /25	16 /38*	26 /28*	71 /91		
	Age (année) : moyenne ± SD Médiane (min, max)	26,24 ±13,39 18,96 (10,13 ; 59,59)	25,92 ± 14,03 19,24 (8,49 ; 57,36)	27,42 ± 16,53 19,77 (7,94 ; 58,87)	26,52 ± 14,63 18,96 (7,94 ; 59,59)		
	Durée du diabète (année) : Moyenne ± SD Médiane (min, max)	12,41 ± 9,73 8,45 (2,03 ; 42,13)	12,63 ± 8,46 11,08 (1,62 ; 34,96)	13,05 ± 10,79 9,99 (1,25 ; 44,11)	12,70 ± 9,65 10,09 (1,25 ; 44,11)		
	HbA1c (%) : Moyenne ± SD Médiane (min, max)	9,54 ± 1,09 9,30 (8,20 ; 13,80)	9,59 ± 1,16 9,30 (8,10 ; 13,80)	9,68 ± 1,34 9,45 (8,10 ; 13,60)	9,60 ± 1,19 9,30 (8,10 ; 13,80)		
	Fructosamine (µmol/L) : Moyenne ± SD Médiane (min, max)	393,91 ± 65,16 381,50 (279,00 ; 566,00)	376,72 ± 57,17 371,00 (282,00 ; 554,00)	374,44 ± 61,56 366,00 (264,00 ; 557,00)	381,69 ± 61,62 372,00 (264,00 ; 566,00)		
	BMI (kg/m²) : Moyenne ± SD Médiane (min, max)	23,72 ± 3,65 23,12 (17,28 ; 33,15)	23,13 ± 3,64 22,28 (16,51 ; 31,96)	23,43 ± 4,54 23,29 (14,79 ; 38,13)	23,43 ± 3,95 22,91 (14,79;38,13)		
	Traitement : Pompe à insuline externe Multi-injections quotidiennes (3 minimum)	25 29	23 31	30 24	78 84		
	* Différence significative (p=0,0484) entre le groupe 2 et le groupe contrôle concernant le nombre de femmes.						
Résultats inhérents au critère de jugement principal		Groupe 1		Groupe Contrôle		Significativité	
	Taux d'HbA1c %	Moyenne	SD	Moyenne	SD		
	Valeur basale	9,54	1,09	9,68	1,34		
	1 mois	8,94	0,97	9,47	1,22		
	3 mois	8,55	1,12	9,29	1,47		
	CFB 1 mois	0,60	0,77	0,20	0,80	P = 0,0075	
	CFB 3 mois	0,99	1,13	0,39	1,03	P = 0,0027	
CFB : changement par rapport à la valeur basale. SD : déviation standard.							
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Taux d'HbA1c entre le groupe 2 et le groupe contrôle :</u>						
		Groupe 2		Groupe Contrôle		Significativité	
	Taux d'HbA1c %	Moyenne	SD	Moyenne	SD		
	Valeur basale	9,59	1,16	9,68	1,34		
	1 mois	9,18	0,11	9,47	1,22		
	3 mois	8,89	1,32	9,29	1,47		
	CFB 1 mois	0,41	0,90	0,20	0,80	P = 0,1621 (NS)	
	CFB 3 mois	0,70	1,27	0,39	1,03	P = 0,1191 (NS)	
	<u>Taux d'HbA1c (CFB) entre le groupe 1 et le groupe 2 :</u> Pas de différence significative à 1 mois et 3 mois.						
	<u>Valeurs de la Fructosamine :</u>						
	Groupe 1		Groupe 2		Groupe Contrôle (3)		Significativité
Fructosamine (µmol/L)	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD	
Valeur basale	393,91	65,16	376,72	57,17	374,44	61,56	
1 mois	353,24	47,42	364,04	58,82	375,07	70,15	
3 mois	350,70	58,60	360,13	65,99	369,93	66,37	
CFB 1 mois	40,67	65,05	12,69	58,25	- 0,63	45,59	p (1 vs 3) < 0,0001. p (2 vs 3) = NS. p (1 vs 2) = 0,0075.
CFB 3 mois	43,20	66,07	16,59	65,26	4,52	51,31	p (1 vs 3) = 0,0034. p (2 vs 3) = NS. p (1 vs 2) = 0,0432.

Valeurs moyennes du taux de glucose sanguin sur 24 heures (mg/dL) :

Glucose sanguin (mg/dL)	Groupe 1		Groupe 2		Groupe Contrôle	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
Valeur basale	178,25	38,90	177,92	45,01	179,61	42,41
1 mois	177,64	38,56	172,74	37,16	178,23	41,42
3 mois	165,87	37,18	165,75	41,93	177,40	39,20
CFB 1 mois	0,61	49,86	5,18	51,30	1,37	43,01
CFB 3 mois	12,38	44,18	12,17	50,37	2,21	45,10

Pas de différence statistiquement significative entre chaque groupe à 1 mois et 3 mois (CFB).

Paramètres d'hyperglycémie et d'hypoglycémie :

Concernant les paramètres d'hyperglycémie et d'hypoglycémie (nombre de jours d'excursion glycémique, temps passé en dehors des limites fixées et aire sous la courbe), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes à 1 mois et 3 mois.

Nombre quotidien de mesures de la glycémie capillaire :

	Groupe 1		Groupe 2		Groupe Contrôle	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
Valeur basale	4,63	1,39	4,97	1,46	5,07	1,78
1 mois	3,76	1,47	4,49	1,98	4,55	1,95
3 mois	3,25	1,20	4,61	2,00	4,39	1,86
CFB 1 mois	0,86	1,75	0,48	1,94	0,53	1,50
CFB 3 mois	1,38	1,66	0,36	2,12	0,68	1,75

Pas de différence statistiquement significative entre chaque groupe à 1 mois et 3 mois (CFB).

Dose d'insuline (unité/kg/jour) :

Pas de différence statistiquement significative sur la dose moyenne d'insuline par jour dans chaque groupe et entre les différents groupes, à 1 et 3 mois.

Résultats relatifs au questionnaire de satisfaction des patients :

Les patients sont en moyenne neutres ou satisfaits de l'utilisation de GUARDIAN RT. La majorité des patients sont prêts à utiliser le système Guardian RT en routine : 29% des patients seraient prêts à l'utiliser en continu, 13% ne veulent plus de tout l'utiliser, les autres précisant qu'ils l'utiliseraient de manière moins fréquente.

Effets secondaires

7 patients ont rapporté des effets indésirables graves (3 dans le groupe 1 : épisode hypoglycémique sévère, acidocétose et pancréatite, 2 dans le groupe 2 : épisode hypoglycémique sévère et acidocétose, 2 dans le groupe contrôle : acidocétose et fracture du poignet). Non lié à un défaut du système GUARDIAN RT.
 10 patients ont rapporté 12 événements indésirables liés au dispositif (8 dans le groupe 1 et 4 dans le groupe 2). Ces événements étaient de faible intensité, sauf un (intensité modérée) :

- 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.

Référence/ Nom de l'étude	Bode B, Gross K, Rikalo N., Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose Values alert patient to Hypo- and Hyperglycemia: the Guardian Continuous Monitoring system. Diabetes Technology & Therapeutics. 2004; 6 : 105-113.
Type de l'étude	Etude ouverte, multicentrique (6 centres), prospective, randomisée, avec 2 bras de randomisation et comprenant deux périodes de 72 heures maximum chacune.
Date et durée de l'étude	Non Renseigné.
Objectifs de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Démontrer l'exactitude entre les taux de glucose mesurés par Guardian et les taux de glucose obtenus périodiquement avec un lecteur de glycémie standard. - Décrire la précision du Guardian pour détecter les excursions glycémiques (hypo- et hyperglycémies). - Démontrer que l'utilisation des alertes du Guardian réduit la fréquence, la durée et l'amplitude des hypo- et hyperglycémies ainsi que la variabilité glycémique, comparativement à la survenue de ces excursions sans utilisation de ces alertes.
Dispositifs utilisés	GUARDIAN. Dans la version utilisée pour cette étude, il alerte le patient en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie, mais n'affiche pas les mesures de glycémie interstitielle. Lecteur de glycémie standart (Accu-Chek, Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN).
METHODE	
Critères d'inclusion	Patient diabétique de type 1 de plus de 18 ans.
Critères de non inclusion	Non renseigné.
Cadre et lieu de l'étude	6 centres (USA).
Protocole	<p>Les patients étaient randomisés selon 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le groupe alerte : les patients portaient deux capteurs Guardian avec la fonction Alerte sur arrêt pendant une première période de 72 heures (Période 1), puis deux capteurs Guardian avec la fonction Alerte sur marche (seuil d'alerte pour hypoglycémie fixé à 0,7g/l et seuil d'alerte pour hyperglycémie fixé à 2,5g/l) pendant une deuxième période de 72 heures (Période 2). - Le groupe contrôle : les patients portaient deux capteurs Guardian au cours des périodes 1 et 2, avec la fonction Alerte sur arrêt dans chaque cas. <p>Au cours de la période 2, les capteurs étaient insérés par le patient lui-même, en présence d'un professionnel de santé, mais sans son aide.</p> <p>Protocole d'autosurveillance : Il est demandé à l'ensemble des patients de réaliser a minima 4 mesures de glycémie capillaire par jour (trois pré-prandiales et une au coucher) et de saisir les valeurs de ces mesures dans le moniteur du Guardian (étalonnage). De plus, pour les patients du groupe alerte en période 2, les mesures de glycémie capillaire réalisées en cas d'alertes sont elles aussi saisies dans le moniteur du Guardian.</p>
Critère de jugement principal	Pas de critère de jugement précis.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Multicritères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesure de l'exactitude du Guardian (à partir de la différence relative absolue). Les mesures de l'ensemble des patients (groupe alerte et groupe contrôle) réalisées au cours des périodes 1 et 2 sont utilisées. - Mesure de la sensibilité et spécificité des alertes d'hypo- et d'hyperglycémie, comparativement aux mesures du lecteur de glycémie standard. Les mesures de l'ensemble des patients (groupe alerte et groupe contrôle) réalisées au cours des périodes 1 et 2 sont utilisées. - Mesure des critères d'efficacité cliniques : Nombre quotidien d'hypo- et d'hyperglycémies, définies respectivement comme une valeur de glycémie $\leq 0,65$ g/l et une valeur de glycémie $\geq 2,75$ g/l, mesurées par le Guardian. Durée des hypo- et des hyperglycémies. % des mesures du Guardian $\leq 0,65$ g/l et $\geq 2,75$ g/l. Amplitude et durée des excursions glycémiques quotidiennes, définies comme la surface sous la courbe (Area Under the Curve) $\leq 0,65$ g/l pour les hypoglycémies et l'AUC $\geq 2,75$ g/l pour les hyperglycémies. <p>Les données sont comparées entre la période 1 et la période 2 pour le groupe alerte et entre les deux groupes.</p>
Taille de l'échantillon	Non Renseigné.
Durée de suivi	L'étude consiste en deux périodes de 72 heures maximum chacune.
Méthode de randomisation	Randomisation selon 2 bras (Groupe Alerte et Groupe Contrôle).

Méthode d'analyse des résultats	Mesure de la différence relative absolue entre la mesure du Guardian et la mesure réalisée de manière concomitante à l'aide du lecteur de glycémie standard. Sensibilité et spécificité des alertes d'hypo- et d'hyperglycémie, et production des courbes ROC (Receiver Operator Characteristic). Mesure des critères d'efficacité cliniques : Test de Wilcoxon ($p \leq 0,05$).																																													
RESULTATS																																														
Nombre de sujets analysés	71 patients ont été inclus dans l'étude et randomisés : 35 dans le groupe alerte et 36 dans le groupe contrôle. Les données de 32 patients sur 35 ont été analysées dans le groupe Alerte : 3 patients ont été exclus de l'analyse (1 patient a arrêté l'étude avant la période 2, 1 patient avait la fonction alerte en marche au cours de la période 1 et 1 patient avait la fonction alerte sur arrêt au cours de la période 2). Tous les patients ont été analysés dans le groupe contrôle.																																													
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1" data-bbox="446 555 1524 1048"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe Alerte (n = 35)</th> <th>Groupe Contrôle (n = 36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Homme / Femme</td> <td>6/29</td> <td>17/19</td> </tr> <tr> <td>Age (année) : moyenne \pm SD</td> <td>42,2 \pm 10,3 (24 ; 68)</td> <td>45,8 \pm 12,2 (24 ; 71)</td> </tr> <tr> <td>Médiane (min,max)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ethnie (Caucasien/autre)</td> <td>33/2</td> <td>34/2</td> </tr> <tr> <td>BMI (indice de masse corporel) (kg/m²)</td> <td>26,7 \pm 4,9 (19,8 ; 38,8)</td> <td>26,8 \pm 3,9 (18,0 ; 35,8)</td> </tr> <tr> <td>Durée du diabète (années)</td> <td>24,8 \pm 7,5 (9 ; 37)</td> <td>22,5 \pm 13,0 (2 ; 51)</td> </tr> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>7,5 \pm 1,2 (5,4 ; 11,5)*</td> <td>7,6 \pm 1,0 (5,0 ; 10,0)</td> </tr> <tr> <td>Traitement actuel :</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conventionnel (injections d'insuline de 2 ou <)</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Multi-injections quotidiennes d'insuline (3 minimum)</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Pompe à insuline externe</td> <td>29</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Dose totale d'insuline (unités/kg/jour)</td> <td>0,6 \pm 0,4 (0,2 ; 2,5)</td> <td>0,5 \pm 0,2 (0,2 ; 1,1)</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie dans les 12 derniers mois (oui/non)</td> <td>16/19</td> <td>15/21</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie dans les 12 derniers mois (événements par année)</td> <td>0,9 \pm 2,1 (0 ; 10)</td> <td>0,7 \pm 1,7 (0 ; 8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* n=34.</p> <p>Les patients sont comparables dans les deux groupes.</p>		Groupe Alerte (n = 35)	Groupe Contrôle (n = 36)	Homme / Femme	6/29	17/19	Age (année) : moyenne \pm SD	42,2 \pm 10,3 (24 ; 68)	45,8 \pm 12,2 (24 ; 71)	Médiane (min,max)			Ethnie (Caucasien/autre)	33/2	34/2	BMI (indice de masse corporel) (kg/m²)	26,7 \pm 4,9 (19,8 ; 38,8)	26,8 \pm 3,9 (18,0 ; 35,8)	Durée du diabète (années)	24,8 \pm 7,5 (9 ; 37)	22,5 \pm 13,0 (2 ; 51)	HbA1c (%)	7,5 \pm 1,2 (5,4 ; 11,5)*	7,6 \pm 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 \pm 0,4 (0,2 ; 2,5)	0,5 \pm 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 \pm 2,1 (0 ; 10)	0,7 \pm 1,7 (0 ; 8)
	Groupe Alerte (n = 35)	Groupe Contrôle (n = 36)																																												
Homme / Femme	6/29	17/19																																												
Age (année) : moyenne \pm SD	42,2 \pm 10,3 (24 ; 68)	45,8 \pm 12,2 (24 ; 71)																																												
Médiane (min,max)																																														
Ethnie (Caucasien/autre)	33/2	34/2																																												
BMI (indice de masse corporel) (kg/m²)	26,7 \pm 4,9 (19,8 ; 38,8)	26,8 \pm 3,9 (18,0 ; 35,8)																																												
Durée du diabète (années)	24,8 \pm 7,5 (9 ; 37)	22,5 \pm 13,0 (2 ; 51)																																												
HbA1c (%)	7,5 \pm 1,2 (5,4 ; 11,5)*	7,6 \pm 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 \pm 0,4 (0,2 ; 2,5)	0,5 \pm 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 \pm 2,1 (0 ; 10)	0,7 \pm 1,7 (0 ; 8)																																												
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Utilisation du capteur : Au total, 322 capteurs ont été portés par 71 sujets. 43 capteurs (13%) n'ont pas fourni de données : 14 capteurs n'ont pas été étalonnés correctement et 28 n'ont pas fonctionné 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).</p> <p>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.</p> <p><u>Mesure de l'exactitude de GUARDIAN :</u> La différence relative absolue moyenne (médiane) est égale à 21,3\pm18,8% (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.</p> <p><u>Mesure de la sensibilité et spécificité des alertes d'hypo- et d'hyperglycémie, comparativement aux mesures du lecteur de glycémie standard :</u></p> <p>Hypoglycémie :</p> <table border="1" data-bbox="446 1792 1524 1948"> <thead> <tr> <th>Seuils d'alerte (g/l)</th> <th>Sensitivité (%)</th> <th>Spécificité (%)</th> <th>Faux positifs (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,7</td> <td>67</td> <td>90</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>0,75</td> <td>75</td> <td>88</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>0,8</td> <td>83</td> <td>86</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>0,85</td> <td>87</td> <td>83</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>0,9</td> <td>91</td> <td>80</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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																					
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																																											

g/l par le lecteur de glycémie standard. L'aire sous la courbe ROC est égale à 0,91 (I.C.95% : [0,90 ;0,92]). Le dispositif ne détecte donc pas une hypoglycémie dans 33 % des cas.

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. L'aire sous la courbe ROC est égale à 0,95 (I.C.95% : [0,94 ;0,95]). Le dispositif ne détecte donc pas une hyperglycémie dans 37 % des cas.

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 - Période1	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	5,1	5,2	+0,2	0,24
AUC (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
AUC (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.