

Avis de la Commission

28 avril 2004

Dispositif : ELECTRODE MEDISENSE OPTIUM b CETONE, électrode pour mesure de la cétonémie.

Modèles : Référence 98 761-08

Conditionnement : L'électrode, à usage unique, est conditionnée individuellement sous blister.
Une boîte comprend 8 électrodes + 1 électrode de calibration.

Fabricant et demandeur : ABBOTT France – Division MEDISENSE

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro, dispositif d'auto-diagnostic. Notification par Lloyd's Register Quality assurance (0088).

■ Description

Electrode (bandelette) pour mesure de la cétonémie (par procédé électrochimique), fonctionnant avec les lecteurs de glycémie Medisense.

■ Fonctions assurées

Diagnostic de la cétose et surveillance du traitement en cas de cétose / céto-acidose par mesure directe du taux de corps cétoniques (acide beta-hydroxy-butyrique : β -OHB) dans le sang.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Diabète de type 1, dans les sous-populations suivantes :
 - les patients porteurs de pompe à insuline
 - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans
 - les femmes enceintes
- Diabète gestationnel.

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- Le dosage est fait à partir d'une goutte de sang capillaire déposée sur l'électrode.
 - Le résultat est exprimé en mmol/l de β -OHB dans un délai de 30 secondes.
- La plage de lecture s'étend de 0 à 6 mmol/l.
- Les températures de dosage doivent être comprises entre 18 et 30° C.
 - Les électrodes et le lecteur doivent être stockés à la même température, soit entre 4 et 30° C.
 - Une calibration du lecteur Medisense doit être réalisée pour chaque nouvelle boîte d'électrodes, avec le calibrateur fourni dans celle-ci.

Durée de vie / péremption :

La durée de péremption est de 12 mois.

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

Le diabète est une maladie chronique aux complications graves.

Une carence absolue ou relative en insuline peut entraîner une cétose. Si celle-ci n'est pas traitée elle peut conduire à la cétéo-acidose, pathologie grave et parfois mortelle.

Le diabète est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation de la qualité de vie. La cétéo-acidose, complication grave, peut engager le pronostic vital.

2. Rapport performances/risques

Six études cliniques sont présentées dans le dossier : deux études sont publiées et quatre ont été présentées sous forme de poster dans des congrès.

Les deux études publiées évaluent la fiabilité des électrodes en comparant les performances à celles d'une technique de laboratoire.

Etude GUERCI¹, niveau de preuve 5² :

Objectif : déterminer la fiabilité du dosage de la cétonémie capillaire pour le diagnostic de la cétose apparaissant après l'interruption de la perfusion en insuline (pendant 5 heures).

Méthodologie : étude monocentrique (France), non randomisée.

Nombre de patients : 18 diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline.

Paramètres biologiques : la glycémie et la cétonémie (plasmatiques et capillaires) ainsi que la cétonurie sont dosées toutes les heures (T0, T60, T120, T180, T240, T300) pendant les 5 heures d'arrêt de la pompe.

Résultats :

	T0	T60	T120	T180	T240	T300
Glycémie plasmatique mg/dl	149		197 *			285 *
Glycémie capillaire mg/dl	166		213 *			316 *
Corps cétoniques plasmatiques mmol/l	0,18	0,28 *				1,30 *
Corps cétoniques capillaires mmol/l	0,05	0,13 *				1,23 *

* : p<0.05 par rapport à T0

- Les glycémies plasmatique et capillaire augmentent significativement par rapport à T0 à partir de T120 et les taux des 2 glycémies sont corrélées (r=0,98 ; p<0,0001)

¹ Guerçi B et al. Diabetes Care 2003 ; 26 : 1-5

² NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE DE LA LITTÉRATURE

Niveau de preuve scientifique de la littérature
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
Niveau 3 - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte
Niveau 4 - Essais comparatifs avec série historique
Niveau 5 - Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

- Les corps cétoniques plasmatiques et capillaires (β -OHB) augmentent significativement par rapport à T0 à partir de T60. Les taux de β -hydroxybutyrate capillaires et plasmatiques sont corrélés ($r=0,94$; $p<0,0001$)
- A T300, 16 patients (89%) ont un β -OHB plasmatique positif et 15 patients (83%) ont un β -OHB capillaire positif.
- A T0, la cétonurie est négative chez tous les patients et positive à T300 chez 13 patients (72%).

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Cétonurie	63	100	100	71,8
Cétonémie capillaire	80,4	100	100	82,5

- En utilisant la cétonémie plasmatique comme référence, la sensibilité et la valeur prédictive négative de la cétonémie capillaire sont plus hautes que la cétonurie.
- Le diagnostic de cétose a été fait à 140 minutes avec la cétonémie plasmatique, 180 minutes avec la cétonémie capillaire et 212 minutes avec la cétonurie. Le retard de diagnostic est significatif entre cétonémie plasmatique et cétonurie.

Conclusion :

La mesure des corps cétoniques capillaires donnent des résultats similaires à la mesure plasmatique et par rapport aux test urinaires, la détection de la cétonémie capillaire avec le lecteur est plus sensible.

Etude BYRNE³, niveau de preuve 5² :

Objectif : comparer la fiabilité et la précision du dosage de la cétonémie capillaire avec le lecteur à celles d'un dosage biologique enzymatique de référence.

Méthodologie : étude monocentrique (Angleterre), non randomisée.

Patients : Deux groupes de patients ont été étudiés : 19 patients chez lesquels une céto-acidose diabétique était suspectée (groupe D) et 156 patients consultants un service de traitement de la surcharge pondérale et suivant un régime très hypocalorique (groupe W).

Paramètres biologiques mesurés : Sur un même échantillon, la cétonémie (β -OHB) capillaire ou plasmatique est mesurée avec le lecteur Medisense Optium et avec la méthode biologique de référence.

Dans le groupe D, du sang capillaire ou veineux a été collecté et dans le groupe W seul du sang capillaire a été prélevé.

La précision du lecteur est évaluée en testant 3 échantillons de sang veineux 20 fois chacun.

Résultats :

- Fiabilité, reproductibilité

	Sujets / échantillons (n)	Résultats laboratoires (mmol/l)	Résultats lecteurs (mmol/l)	Différence	Reproductibilité : Déviation standard intra échantillon (mmol/l)
Ensemble des patients	175/211	1,23 $\pm$ 1,1	1,25 $\pm$ 1,2	+ 0,02	0,13
Groupe W (capillaires)	156/156	1,05 $\pm$ 0,9	1,07 $\pm$ 0,9	+ 0,01	0,23
Groupe D (tous)	19/55	1,73 $\pm$ 1,4	1,78 $\pm$ 1,6	+ 0,05	0,16
Groupe D (capillaires)	7/19	1,25 $\pm$ 1,0	1,23 $\pm$ 1,1	- 0,03	0,13
Groupe D (veineux)	19/36	1,98 $\pm$ 1,6	2,07 $\pm$ 1,8	+ 0,09	0,18

- Précision

Mesures du lecteur (mmol/l)		Mesures du référence (mmol/l)	
Moyennes $\pm$ DS (mmol/l)	CV %	Moyennes $\pm$ DS (mmol/l)	CV %
0,61 $\pm$ 0,09	14,6	0,66 $\pm$ 0,06	8,5
2,52 $\pm$ 0,12	4,7	2,42 $\pm$ 0,17	7,1
4,49 $\pm$ 0,12	2,7	4,40 $\pm$ 0,16	3,7

³ Byrne HA et al. Diabetes Care 2000 ; 23(4) : 500-503

Conclusion :

Le lecteur mesure de façon fiable les concentrations de β -OHB et les résultats sont comparables à ceux de la méthode de référence. Les précisions du lecteur et de la méthode de référence, exprimées en coefficient de variation (CV), sont également comparables.

Etude TABOULET⁴, niveau de preuve 5² :

Objectif : comparer la cétonurie et la cétonémie capillaire aux urgences pour le diagnostic rapide d'une cétose sévère.

Méthodologie : étude rétrospective de dossiers de malades ayant consulté aux urgences d'un hôpital et qui présentaient une glycémie capillaire supérieure à 2,5 g/l. Sur chaque patient un dosage capillaire de β -OHB était réalisé avec le lecteur Medisense Optium, ainsi que la glycosurie et la cétonurie.

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et les ratios de vraisemblance de la cétonurie et de la cétonémie ont été comparés pour le diagnostic d'une cétose sévère.

Résultats :

Les performances des 2 tests pour le diagnostic d'une cétose sévère ont été mesurés chez 173 patients : les 2 tests avaient la même sensibilité (89%), mais la spécificité de la cétonémie (99%) était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) que celle de la cétonurie (84%).

Etude LAFFEL⁵, niveau de preuve 2² :

Objectifs :

- Evaluer la prise en charge pendant les jours de déséquilibre (hyperglycémie importante) de jeunes diabétiques ayant deux méthodes de suivi différentes, basées sur la mesure capillaire du β -OHB ou la mesure de corps cétoniques urinaires.
- Déterminer si la substitution de la mesure de la cétonémie à la cétonurie modifie la fréquence des dosages de corps cétoniques, la fréquence des entrées aux urgences et le nombre de journées d'hospitalisations.

Méthodologie : étude randomisée, multicentrique, d'une durée de 6 mois, réalisée chez 123 patients répartis en 2 groupes. Le groupe U ($n=61$) a un suivi effectué par mesure urinaire des corps cétoniques et le groupe B ($n=62$) par mesure capillaire des corps cétoniques. Dans les 2 groupes, la mesure des corps cétoniques est réalisée lors de glycémie supérieure à 2,5 g/l ou lors d'épisodes de déséquilibre.

Patients : âgés de moins de 22 ans ayant un diabète de type 1.

Résultats :

- Nombre de jours de déséquilibre : groupe B = 304 (5,8 jours / patient) et groupe U = 279 (6,3 jours / patient).
- Le pourcentage de patient ayant vérifié leur corps cétoniques durant les jours de maladie est significativement plus important dans le groupe B : 91% versus 56%.
- Le nombre d'hospitalisation est inférieur de 60% dans le groupe B et le nombre de visites aux urgences est inférieur de 38% dans le groupe B.

Etude DELCROIX⁶, niveau de preuve 5²

Objectif : décrire les valeurs de la cétonémie et évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de la mesure chez l'enfant DID dans les conditions de vie quotidienne.

Méthodologie : Mesure de la cétonémie avec le lecteur matin et soir pendant 7 jours, en plus de la glycémie, glycosurie et cétonurie. Puis mesure pendant 3 semaines de la cétonémie lorsque la glycémie dépassait 3 g/l.

Patients : 38 enfants âgés de 10 à 15 ans ayant un diabète de type 1.

Résultats :

- en l'absence d'hyperglycémie, la cétonémie est inférieure à 0,5 mmol/l sur la période de 7 jours.

⁴ Taboulet P et al. Poster ALFEDIAM 2003

⁵ Laffel L et al. Poster ADA 2002

⁶ Delcroix C et al. Poster ALFEDIAM 2002

- en cas d'hyperglycémie (> 3g/l), quand la cétonémie est supérieure à 0,5 mmol/l la cétonurie est toujours positive. En revanche, une cétonurie positive n'est pas toujours associée à une cétonémie supérieure à 0,5 mmol/l.
- l'observance des enfants est meilleure pour la cétonémie (96%) que pour la cétonurie (87%).

Etude MOSNIER⁷, niveau de preuve 2²

Il s'agit de résultats intermédiaires d'une étude prospective, multicentrique, randomisée en 2 groupes parallèles, réalisée chez 16 patients diabétiques de type 1 ou 2 hospitalisés pour décompensation avec cétose ou acido-cétose.

Dans un groupe la cétose est suivie avec la cétonurie et dans l'autre avec la cétonémie capillaire.

Objectifs :

- Mettre en place des recommandations pour les patients présentant une cétose en fonction de la cétonémie capillaire.
- Etablir une équivalence en terme d'importance de la cétose entre son estimation semi-quantitative par l'autosurveillance urinaire et l'estimation quantitative par prélèvement capillaire.

Résultats :

- la résolution de l'épisode de cétose est plus rapide dans le groupe cétonémie capillaire : la disparition de la cétonurie dans le groupe cétonurie après que la cétonémie soit inférieure à 0,5 mmol/l a été de 3h14 ± 2h45 pour les patients en cétose et de 1 et 2h pour les 2 patients en acido-cétose.
- les doses d'insuline nécessaires sont moins importantes dans le groupe cétonémie capillaire

Conclusion :

- Il n'est pas précisé dans les données fournies si l'analyse intermédiaire était prévue dans le protocole.
- Par rapport à la surveillance habituelle faite sur les urines, l'utilisation de prélèvement capillaire semble présenter un certain nombre d'avantages notamment celui d'être un marqueur plus précoce de la résolution de l'épisode. La durée de l'insulinothérapie et le nombre de rajout d'insuline nécessaire à la résolution de l'épisode sont moindres dans le groupe cétonémie.

L'American Diabetes Association (ADA) a émis en 2002 des recommandations pour les Tests de mesure de la glycémie et le diabète⁸.

Elle indique que la détection des corps cétoniques est un élément important de la surveillance du diabète de type 1, de la grossesse chez une femme diabétique et du diabète gestationnel et recommande aux diabétiques de doser les corps cétoniques lors :

- d'affection aiguë ou de situation de stress,
- de glycémies constamment élevées,
- au cours de la grossesse,
- de symptôme d'acidocétose (douleurs abdominales, vomissements ou nausées).

Elles précisent également que *« les tests actuels de détection des corps cétoniques dans l'urine n'offrent pas une fiabilité suffisante pour diagnostiquer ou surveiller le traitement d'une acido-cétose. Des méthodes de mesure de la cétonémie quantifiant le corps cétonique prédominant, l'acide β -hydroxybutyrique, sont désormais disponibles. Elles doivent être préférées à la détection à la cétonurie. Il existe des tests de dosage de l'acide β -hydroxybutyrique à domicile »*.

L'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM)⁹ a émis des recommandations sur la recherche de corps cétoniques urinaires et notamment pour :

- les patients porteurs de pompes à insuline : *« Le patient doit disposer de bandelettes urinaires pour la recherche de corps cétoniques en cas d'incidents métaboliques. »*
- les femmes enceintes : *« Lors d'une grossesse chez une femme diabétique, la recherche de corps cétoniques doit être réalisée au moins une fois par jour (le matin) dans les urines. Lors de traitement par pompe à insuline, la recherche doit être plus fréquente (au moins matin et soir) Lors de diabète gestationnel, la recherche de corps cétoniques matin et soir est recommandé. »*

⁷ Mosnier-Pudar H et al. Poster ALFEDIAM 2003

⁸ American Diabetes Association. Diabetes Care 2002 ; 25(1) : S97-S99

⁹ www.alfediam.org Recommandations «Pompes à insuline » et «Grossesse et contraceptions chez la femme diabétique. Diabète gestationnel » 1996.

Au total, le rapport performances/risques de l'Electrode Medisense Optium b Cetone est favorable pour son utilisation, au cours du diabète gestationnel et chez les patients ayant un diabète de type 1 dans les sous-populations suivantes :

- les patients porteurs de pompe à insuline***
- les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans***
- les femmes enceintes***

3. Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Les alternatives à l'emploi de l'Electrode Medisense Optium β Cetone et du lecteur sont :

- le dosage biologique des corps cétoniques plasmatiques réalisé en laboratoire,
- le dosage des corps cétoniques urinaires à l'aide de bandelettes réactives.

Dans l'auto-surveillance du diabète, l'utilisation des bandelettes urinaires est actuellement la seule alternative existante pour la mesure des corps cétoniques.

4. Intérêt pour la santé publique

Le diagnostic précoce et le suivi du traitement de la cétose et de la céto-acidose présentent un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité, de la fréquence et du coût des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de l'Electrode Medisense Optium b Cetone est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

La Commission estime l'inscription de l'Electrode Medisense Optium β Cetone fondée dans les indications suivantes :

- Diabète de type 1 chez :
 - les patients porteurs de pompe à insuline
 - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans
 - les femmes enceintes
- Diabète gestationnel.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés soit par :

- un médecin spécialiste en
 - endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
 - médecine interne ou,
 - pédiatrie

ayant des compétences particulières en diabétologie,

soit par

- un médecin titulaire de la compétence ordinale en diabétologie et nutrition.

Le nombre d'électrodes prises en charge par mois est de :

- Diabète de type 1 chez :
 - les patients porteurs de pompe à insuline : **35**
 - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans : **5 à 10**
 - les femmes enceintes : **35 à 40**
- Diabète gestationnel. : **30 à 40**

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Dans les conditions du service rendu retenues et, étant donnée la rapidité de détection des corps cétoniques dans le sang, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu importante (II) de l'Electrode Medisense Optium β Cetone par rapport aux dispositifs de dosage des corps cétoniques urinaires.

V – Conditions du renouvellement

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

VI – Population cible

Le dispositif est indiqué pour :

- Le diabète de type 1, dont le nombre de patients est estimé à 170 000¹⁰ en France, et plus particulièrement aux :
 - Patients porteurs de pompes à insuline
 - Enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans
 - Femmes enceintes
- Le diabète gestationnel, qui concerne environ 6% des grossesses, soit environ 45 000 grossesses.

Selon les experts, on estime à environ 10 000 le nombre d'enfants atteints d'un diabète de type 1 et entre 6 000 et 7 000 le nombre de patients traités par des pompes à insuline.

Selon le demandeur le nombre de femmes enceintes ayant un diabète de type 1 est de 2000.

La population cible peut être estimée entre 60 000 et 65 000 patients

.

¹⁰ (www.sante.gouv.fr).

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS	
NOM :	ELECTRODE MEDISENSE OPTIUM b CETONE , électrode pour mesure de la cétonémie.
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	• Diabète de type 1 chez : - les patients porteurs de pompe à insuline, - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans - les femmes enceintes • Diabète gestationnel.
Conditions de prescription et d'utilisation :	La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés soit par : - un médecin spécialiste en • endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, • médecine interne ou, • pédiatrie ayant des compétences particulières en diabétologie, soit par - un médecin titulaire de la compétence ordinale en diabétologie et nutrition. Le nombre d'électrodes prises en charge par mois est de : - Diabète de type 1 chez : - les patients porteurs de pompe à insuline : 35 - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans : 5 à 10 - les femmes enceintes : 35 à 40 - Diabète gestationnel. : 30 à 40
Spécifications techniques : /	
ASR :	Il par rapport aux dispositifs de dosage des corps cétoniques urinaires.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 60 000 et 65 000 patients.