

LE DOSSIER

Boucle fermée et monitoring glycémique

Intérêt du monitoring continu de la glycémie

RÉSUMÉ : Ces dernières années, de nombreux essais cliniques ont évalué l'intérêt de l'utilisation du monitoring continu de la glycémie (MCG) chez les patients diabétiques de type 1. Une amélioration de l'HbA1c d'environ 0,5 %, sans augmentation, voire avec réduction du temps passé en hypoglycémie, peut être attendue chez des patients insulino-traités par pompe ou multi-injections. Ce bénéfice est durable (recul de 18 mois) mais inconstant. Il est conditionné par la sélection de patients motivés capables de porter le système de MCG plus de la moitié du temps et d'en utiliser les informations disponibles. Près d'un quart des patients abandonnent le MCG les 15 premiers jours d'utilisation. Une période test de 2 à 4 semaines permet de présumer de l'utilisation ultérieure de la MCG. Une formation technique et surtout pédagogique au début, dispensée par un personnel soignant expérimenté, est nécessaire. Les données de l'utilisation de la MCG dans certaines populations cibles manquent encore. Un progrès technologique et des conditions d'utilisation du MCG peuvent être espérés dans les années à venir pour améliorer sa fiabilité, son acceptabilité par le patient et le bénéfice attendu.



→ **A. SOLA-GAZAGNES**
Service de Diabétologie
et Maladies Métaboliques,
Hôpital Hôtel-Dieu,
PARIS.

Le traitement insulinique intensifié du diabète vise à maintenir une HbA1c dans les valeurs cibles afin de minimiser le retentissement de l'hyperglycémie chronique, tout en limitant le risque d'hypoglycémie sévère et l'altération de la qualité de vie.

L'autosurveillance glycémique capillaire (ASG) est un élément clé et incontournable du traitement insulinique intensifié. Elle permet d'optimiser les ajustements d'insuline, de dépister et prévenir les hypoglycémies. Elle donne cependant une information en pointillé sur le profil glycémique et, même si le patient pratique les glycémies capillaires quotidiennes recommandées (HAS 2007), de nombreuses excursions hyper- ou hypoglycémiques, participant au déséquilibre et/ou à l'instabilité glycémique, restent méconnues.

Les systèmes ambulatoires de MCG disponibles en France en 2012

Les systèmes de MCG actuellement disponibles en France peuvent être couplés ou non à une pompe à insuline externe. Leur miniaturisation et la connexion sans fil entre émetteur et moniteur permettent une utilisation ambulatoire. Quel que soit le système, il est composé de trois parties.

1. Un capteur de glucose

Il est inséré en sous-cutané par le patient lui-même à l'aide d'un dispositif spécifique tous les 5 à 7 jours (voir plus), selon le système. Il est recouvert d'une enzyme (la glucose oxydase), qui oxyde le glucose interstitiel et génère un signal électrique de faible amplitude, proportionnel à la concentration de glucose interstitiel. L'estimation de la glycémie

correspondante requiert un étalonnage (ou calibration) du signal environ une à trois fois par jour selon les dispositifs. Il existe un décalage d'environ 10 mn entre la concentration de glucose interstitiel et la glycémie, lié à la physiologie d'une part et à la technologie d'autre part. Cet écart se majore en cas de variation glycémique rapide, raison pour laquelle l'étalonnage doit être réalisé en période glycémique stable. Le patient doit être prévenu des discordances possibles entre les deux valeurs. L'ADA recommande à ce titre une glycémie capillaire avant toute modification thérapeutique instantanée.

2. Un émetteur

Le capteur est couplé à un émetteur qui transmet les données à un moniteur/récepteur.

3. Un moniteur/récepteur

Le moniteur/récepteur peut être soit une pompe à insuline externe (Paradigm Veo, Medtronic, ou Animas Vibe, Dexcom Novalab), soit un lecteur de glycémies (Nivagator, Abbott) soit un moniteur indépendant (Seven Plus, Dexcom Novalab).

Au-delà de l'estimation de la glycémie qui s'affiche en temps réel, d'autres fonctionnalités sont extrêmement informatives : les flèches de tendance des variations glycémiques permettent d'anticiper les modifications glycémiques à venir et de prendre les mesures appropriées pour les éviter. Il est possible également de régler des alarmes hyper- ou hypoglycémiques, de visualiser des graphes en temps réel et après téléchargement pour favoriser l'adaptation rétrospective. Il ne s'agit donc plus d'une photographie ponctuelle, mais d'un véritable film dévoilant l'évolution glycémique en temps réel. Il est dès lors indispensable de modifier nos habitudes d'analyse glycémique et de raisonner non plus en glycémies ponctuelles mais en profil glycémique, privilégiant

ainsi la prise en compte des flèches de tendance à celle des valeurs estimées de la glycémie.

Les limites du monitoring continu du glucose

Le MCG reste un outil aux mains du patient formé et guidé par une équipe soignante. Il ne dispense pas totalement des glycémies capillaires puisqu'une à trois glycémies capillaires quotidiennes sont nécessaires pour l'étalonnage du système. L'encombrement, même si celui-ci est réduit, nécessite une acceptation par le patient de son port permanent (comme pour les pompes à insuline externe). La visualisation en continu des profils glycémiques peut être pour certains anxiogène. La technique (saignement, difficulté et manipulation) est rarement un frein. Les différentes options offertes par la MCG doivent être utilisées de manière ciblée, selon les besoins du patient. Un temps d'éducation initial mais également un temps supplémentaire en consultation de suivi doivent être considérés pour l'équipe soignante. Un temps supplémentaire consacré à la maladie incombe au patient.

Cette technologie procure beaucoup d'informations : une valeur s'affiche toutes les 5 minutes, soit environ 300 valeurs pour jour, ainsi que des flèches de tendance et alarmes. Une formation pédagogique spécifique du patient est donc capitale pour garantir le succès et éviter de se noyer dans les données.

Une mauvaise utilisation des données fournies par la MCG peut générer une instabilité avec, par exemple, des suppléments correctifs itératifs en période postprandiale, susceptibles d'entraîner une hypoglycémie. Il n'y a pas encore à ce jour d'algorithmes ou de modèles d'interprétation des données validés guidant le patient dans ses choix thérapeutiques.

Intérêt du MCG utilisé sur du court et long terme

1. MCG sur du court terme à visée diagnostique (holter glycémique)

● En ambulatoire

L'ASG sous-estime la réalité des fluctuations glycémiques et méconnaît en particulier les périodes postprandiales et nocturnes qui représentent pourtant les trois quarts du cycle nyctéméral. Les systèmes de MCG arrivés sur le marché il y a une dizaine d'années ont permis dans un premier temps et sur de courtes périodes (holter glycémique), d'améliorer la connaissance du profil glycémique diurne et nocturne dans le milieu de vie habituel du patient et/ou dans des situations particulières (sportives, grossesse...). L'utilisation à visée diagnostique s'est peu à peu généralisée, afin d'identifier les causes d'échec métaboliques dans les conditions de vie habituelles du patient. Les premiers dispositifs ne livraient les valeurs glycémiques qu'a posteriori, après téléchargement des données. Les derniers affichent les résultats en temps réel.

Tous ces systèmes estiment la glycémie à partir de la mesure de la concentration du glucose sous-cutané (et non de la glycémie). Selon l'indication et le patient, il est encore possible de privilégier un système de MCG affichant les valeurs en temps réel ou en différé (éducation requise minime). L'interprétation des relevés glycémiques requiert une expérience de l'équipe soignante dans ce domaine. La contribution du holter glycémique à une meilleure adaptation du traitement est inconstante dans la littérature. L'expérience clinique montre qu'une meilleure efficacité peut être attendue si les sources potentielles d'échec métaboliques et l'objectif du holter glycémique sont clairement discutés avec le patient avant sa réalisation.

LE DOSSIER

Boucle fermée et monitoring glycémique

● **En hospitalier, dans des services de soins intensifs**

L'intérêt de l'utilisation intra-hospitalière du MCG (systèmes ouverts en temps réel) dans les services de réanimation médico-chirurgicale est de plus en plus analysé dans la littérature. L'hyperglycémie est, en réanimation, un facteur de mauvais pronostic; la restauration de la normoglycémie réduit la mortalité, mais expose à un risque accru d'hypoglycémie. Le MCG, ne serait-ce que par la possibilité d'alerter en cas de valeur glycémique basse, revêt un intérêt potentiel.

2. MCG sur du long terme : l'outil thérapeutique (mais également diagnostique)

Ces dernières années, de nombreux essais cliniques ont évalué l'intérêt du MCG chez les patients diabétiques de type 1. Une amélioration de l'HbA1c d'environ 0,5 % (0,4 à 0,7 % d'HbA1c pour les études positives) sans augmentation, voire avec réduction du temps passé en hypoglycémie, peut être attendue chez des patients insulinotraités par pompe ou multi-injections. Ce bénéfice est inconstant. La méta-analyse de J. Pickup prend en compte les 6 études randomisées alors disponibles: tous résultats confondus, le bénéfice est modeste (réduction de -0,25 % d'HbA1c) [1]. Ce bénéfice est durable à 3 mois [2, 3], 6 mois [4, 5] et 12 mois [6, 7]. L'étude *Guard Control* [2] a été la première à tester l'impact de l'utilisation du MCG en continu ou discontinu versus groupe contrôle sur 3 mois. Seule une utilisation continue a permis un gain de 0,6 % d'HbA1c ($p = 0,003$) chez des patients sous pompe ou multi-injections. L'étude *Real Trend* [8] ne montre aucun bénéfice du MCG à 6 mois en intention de traiter, mais un bénéfice de 0,7 % d'HbA1c en analyse perprotocole chez les patients portant le capteur plus de 70 % du temps. Dans l'étude JDRF, le bénéfice n'est pas retrouvé chez le jeune et l'enfant [4]; comme chez l'adulte, le bénéfice est conditionné par la compliance au port du système de MCG. L'étude SWITCH

incluant les enfants dès 6 ans retrouve une réduction de 0,46 % d'HbA1c sur 6 mois chez des patients portant le MCG plus de 70 % du temps [9]. Les résultats de l'étude Capteur Evadiac confirment un gain de 0,5 % d'HbA1c avec un suivi de 12 mois [6]. Le port permanent du MCG ne semble pas indispensable dans ce même travail: le bénéfice est retrouvé chez des patients faisant usage 60 % du temps du MCG et se manifeste dès le premier trimestre.

L'utilisation du MCG ($n = 67$) versus ASG ($n = 62$) dans une population de patients diabétiques de type 1 déjà bien contrôlés ($HbA1c < 7\%$) permet une réduction supplémentaire de l'HbA1c de 0,30 % dans une plus grande proportion de patients (30 % vs 5 %) et une réduction du temps passé à moins de 60 mg/dL [10].

L'étude STAR-1 [11] n'a pas retrouvé de supériorité du MCG versus ASG chez des patients sous pompe. Les auteurs déclarent avoir appris à utiliser le MCG avec les patients, au fil de l'étude, intervenant au moins en partie. Les résultats soulignent l'importance de l'expérience dans le MCG de l'équipe soignante.

Une seule étude randomisée contrôlée [5] a pour objectif principal l'impact du MCG sur la fréquence des hypoglycémies. Elle montre une réduction ($p = 0,03$) de moitié du temps passé en hypoglycémie chez des diabétiques de type 1 bien contrôlés ($HbA1c < 7,5\%$) et une amélioration supplémentaire de l'HbA1c (-0,27 %, $p = 0,008$). Il n'y a pas à ce jour d'étude dont l'objectif principal est la réduction des hypoglycémies sévères. Il n'y a pas non plus d'étude s'intéressant à des populations particulières comme les femmes enceintes, les patients souffrant d'hypoglycémies récurrentes, non ressenties ou sévères, les patients en échec métabolique sévère et chronique ou les enfants de moins de 6 ans.

● **Patients répondeurs**

Un bénéfice du MCG est donc attendu chez des patients sélectionnés que l'on

peut qualifier de "répondeurs". Les critères définissant ces patients ne sont pas parfaitement connus; la compliance au port du capteur semble essentielle. Les facteurs prédictifs d'une bonne compliance au port du MCG semblent être l'âge (80 % chez les plus de 25 ans contre 30 % chez les adolescents) et la fréquence de l'ASG préalable ($\geq 6/j$, $p < 0,001$) [12]. Les critères d'inclusion dans les études sont une ASG minimale de 2/j.

● **Pompe ou multi-injections ?**

Le MCG concerne le patient sous pompe ou multi-injections, mais dans tous les cas avec traitement insulinaire et prise en charge intensifiés. L'étude STAR-3 [13] compare l'effet d'un traitement par pompe couplée à la MCG versus traitement conventionnel (multi-injections et ASG) chez des patients diabétiques de type 1, sur une période de 12 mois. L'HbA1c passe de 8,3 % à respectivement 7,5 % et 8 %. L'effet est également plus marqué chez les adultes de plus de 19 ans ($HbA1c$ à 7,3 % vs 7,9 %). Un meilleur niveau d'HbA1c est obtenu lorsque le MCG est porté plus de 60 % du temps. L'étude du capteur Evadiac [6] retrouve un bénéfice plus marqué chez les patients sous pompe versus multi-injections; ces patients ont déjà bénéficié d'une sélection pour être candidats au traitement par pompe à insuline externe, mais ont aussi un outil performant d'amélioration des glycémies (facilité de suppléments correctifs d'insuline...).

● **Impact sur la qualité de vie**

L'impact sur la qualité de vie du port en continu d'un système de MCG est à étayer. L'essai JDRF [13] retrouve une amélioration du score explorant la peur des hypoglycémies ($p < 0,05$) et des comportements susceptibles de prévenir l'hypoglycémie chez des patients adultes sous MCG.

Une revue *Cochrane* est disponible depuis peu [14] et des recommandations d'utilisation de la MCG ont été émises par l'ADA

[15] et l'AACE [16]. Les recommandations françaises de la Société francophone du diabète sont en cours de publication.

● Mise en place du MCG

La compliance au capteur, la formation et la motivation du patient conditionnent l'efficacité du MCG. La compliance au capteur le premier mois est prédictive de la compliance ultérieure [12]. Dans l'étude Capteur Evadiac, près de 25 % des patients abandonnent au cours de cette période [6]. Une période test de 2 à 4 semaines doit donc pouvoir être proposée aux patients candidats à la MCG. Elle permet de tester l'acceptabilité par le patient du système et de confirmer la motivation du patient.

La mise en place d'un MCG nécessite un programme éducatif structuré et spécifique et une équipe soignante formée. Un renforcement ou ajustement des connaissances diabétologiques du patient (durée des insulines, ajustement des doses...) est un prérequis indispensable. Le programme spécifique au MCG comprendra une formation technique d'environ 1 h 30 qui peut être dispensée par une infirmière et une formation pédagogique pour l'utilisation optimale du système et des données mises à disposition. La formation technique permettra une insertion du capteur, une mise en fonction et calibration du système ainsi que l'utilisation du moniteur pour la programmation des alarmes et la recherche d'informations. La formation pédagogique s'attachera à faire respecter trois moments :
– observation des profils glycémiques sur la durée d'un ou deux capteurs,
– actions thérapeutiques,
– vérification du bien-fondé des modifications thérapeutiques effectuées.

La programmation des alarmes sera décidée avec le patient en fonction de ses besoins. La programmation de l'ensemble des alertes disponibles est non seulement inutile, mais source possible de découragement, voire d'arrêt prématuré de l'utilisation du MCG. L'alerte "hypoglycémie" devra être réglée de

façon à prévenir le patient du risque d'hypoglycémie et non de le prévenir lorsqu'il est en hypoglycémie, et le seuil pourra être adapté par la suite.

Conclusion

Le MCG reste pour le moment un outil aux mains du patient, guidé par une équipe soignante. Le MCG n'est pas encore pris en charge par l'assurance-maladie et représente un coût non négligeable (environ 300 euros mensuels de consommables + acquisition du système). Le rapport coût/bénéfice semble favorable chez les patients "répondeurs" [17]. Une expertise de la Haute Autorité de Santé (HAS) rendue en décembre 2010 a jugé le service attendu du système Paradigm Veo insuffisant pour une inscription à la LPPR mais a reconnu "un intérêt potentiel justifiant sa prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la Sécurité sociale pour permettre la production de données cliniques et économiques complémentaires". L'accord du ministère obtenu récemment, une étude au moins observationnelle jugeant de l'impact du MCG chez les patients sous pompe Paradigm Veo devrait voir le jour en 2012, après entente entre la HAS et Medtronic sur les modalités de cette étude.

Un progrès technologique d'une part et des conditions d'utilisation de la MCG d'autre part, au service d'une amélioration de sa fiabilité, de son acceptabilité par le patient et du bénéfice attendu, peut être espéré dans les années à venir.

Bibliographie

- PICKUP JC *et al.* Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*, 2011; 343: d3805.
- DEISS D, BOLINDER J, RIVELINE JP *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.
- O'CONNELL M *et al.* Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *In: Diabetologia*, Springer Berlin/Heidelberg, 2009; 1250-1257.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1464-1476.
- BATTELINO T *et al.* Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2011; 34: 795-800.
- RIVELINE JP *et al.* Assessment of Patient-Led or Physician-Driven Continuous Glucose Monitoring in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes Using Basal-Bolus Insulin Regimens: A 1-year multicenter study. *Diabetes Care*, 2012; 35: 965-971.
- BERGENTAL RM *et al.* Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 311-320.
- RACCAH D *et al.* Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32: 2245-2250.
- CONGET I *et al.* The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA (1c)): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes Technol Ther*, 2011; 13: 49-54.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1378-1383.
- HIRSCH IB *et al.* Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy: Results of the First Randomized Treat-to-Target Study. *Diabetes Technol Ther*, 2008; 10: 377-383.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Factors Predictive of Use and of Benefit From Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1947-1953.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Quality-of-Life Measures in Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2175-2177.
- LANGENDAM MW *et al.* Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD008101, 2012.
- Recommendations ADA: Executive summary: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2011; 34: S4-10.
- BLEVINS TC *et al.* Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous. *Endocr Pract*, 2010; 16: 730-745.
- HUANG ES and Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1269-1274.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.