



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2016
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laurène SCHOUMACKER-LEY

Née le 7 août 1988 à Thionville (Moselle)

**Optimisation du contrôle glycémique chez les patients
diabétiques de type 1 par Mesure Continue du Glucose (MCG)
et arrêt prédictif de la pompe : résultats de l'étude OMEGA.**

Examineurs de la thèse et membres du jury :

M. le Professeur Bruno GUERCI

Président du jury

M. le Professeur Olivier ZIEGLER

Juge

M. le Professeur François ALLA

Juge

Mme le Docteur Laurence DUCHESNE

Directrice de thèse

M. le Docteur Thomas CUNY

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Faculaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective faculaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -

Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD -

Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe

HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER -

Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL -

Pierre MATHIEU

Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL

- Jean PREVOT - Francis RAPHAEL

Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel

SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François

STOLTZ

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET

Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Dédicaces

Dédicace au Président du jury

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

- Pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse,
- Pour nous avoir proposé ce sujet de thèse et pour son soutien depuis l'inclusion du premier patient jusqu'à la rédaction du manuscrit,
- Pour les conseils précieux qu'il nous a prodigués au cours de la réalisation de ce travail et pour la richesse de son enseignement,
- Pour nous avoir initié aux « nouvelles technologies » dans le domaine de la diabétologie, nous pensons notamment aux capteurs de MCG, pompes implantées, et stimulateurs gastriques.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Dédicace aux Juges

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail et pour l'enseignement qu'il nous a dispensé,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur François ALLA

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury.

Madame le Docteur Laurence DUCHESNE

Pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de juger cette thèse et que nous remercions également pour l'aide apportée à son élaboration,

Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Thomas CUNY

Qui nous fait l'honneur d'être notre juge et que nous remercions également pour ses conseils rédactionnels avisés.

Dédicace aux Maîtres de stage

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur Georges WERYHA,
Monsieur le Professeur Marc KLEIN,
Monsieur le Professeur Didier QUILLIOT,

A l'ensemble des praticiens du Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition du CHRU de Nancy

Monsieur le Docteur Philip BÖHME,
Madame le Docteur Michèle FLORIOT,
Madame le Docteur Isabelle GOT,
Madame le Docteur Aurélie MALGRAS,
Madame le Docteur Niasha MICHOT,
Madame le Docteur Stéphanie JELLIMANN,
Madame le Docteur Marie-Aude SIRVEAUX,

A mes Maîtres de stage

Madame le Docteur Karine THOMES,
Monsieur le Docteur Claude SCHERER,
Monsieur le Docteur Jacques LOUIS,
Madame le Docteur Valérie AUBERT,
Madame le Docteur Cristina PANESCU,
Monsieur le Docteur Bruno DESROZIERES,

A l'ensemble des praticiens qui ont participé à notre formation,

Qu'ils soient remerciés pour la qualité de leurs enseignements et qu'ils trouvent ici l'expression de nos respectueux sentiments.

Dédicace à la famille

A Axel, mon époux, qui m'a soutenue et encouragée tout au long de mes études. Merci de ta compréhension, de ton dévouement, de ta confiance !

A mes parents, également pour leur soutien indéfectible depuis toujours. Merci d'avoir été là dans les moments heureux et aussi dans les plus difficiles. Merci Maman de veiller à ce que je garde toujours confiance. Merci Papa pour tous ces cas cliniques, avis téléphoniques... Merci de m'avoir encouragée à persévérer dans ce choix professionnel !

A mon frère Laurent, qui aura finalement terminé ses longues études bien avant moi !

A mes grands-parents, Papi et Manou, pour leur soutien depuis toujours et pour leur aide dans la correction de ce manuscrit,

A Tati Colette,

A ceux qui nous ont quittés trop tôt : Pépé Martin, Mamie et Papi Bruxelles, et Tonton Freddy,

A mes parrains et marraines : Jean-Didier, Bertrand, Léa, Marianne...

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines de Belgique,

A mes beaux-parents, Alain et Solange, également pour leur soutien depuis plus de 10 ans,

A Papi Jean-Jacques, Mamie Yvonne, Mamie Paulette et Michel,

A Serge et Nathalie,

A Benoit, Christelle, Matthieu, Sophie, Paul, Marion, Clément,

A Cécile et Simon-Pierre, pour leur présence en ce jour si particulier.

Dédicace aux amis

A mes collègues et amies Endocrinologues : Anne-Laure, Mélanie, Léa, Sophie, Delphine, Lucie, Julie, Marie-Laure et Pierre,

A mes deux plus jeunes collègues et amies auxquelles je confie la lourde tâche de référentes de la spécialité : Rebecca et Malorie,

A mes Néphrologues préférés : Ophélie et Alexandre,

A mes Gynécologues préférés : Sara, Tania, Julien,

A ma Rhumatologue préférée : Julia,

A mon Ophtalmologue référente Anne-Laure : merci pour tes compétences professionnelles (notamment pour l'interprétation du fond d'œil !), et pour tout ce que tu as fait pour moi sur le plan personnel,

A tous mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler depuis le début de mon internat : Déborah, Lorraine, Aurélien, Matthieu, Axelle, Olivia, Fehd, Laura, Alexia, Marjorie, Hélène, Johanna, Béatrice, Amandine, Pauline, Charlotte, Alexandra, Joanna, Laurence, ...

A Siham Benzirar, attachée de recherche clinique, qui s'est énormément investie dans le protocole d'étude, qui a toujours été disponible !

A Renaud Fay, pour son magnifique rapport statistique et son aide précieuse.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Liste des abréviations.....	16
Introduction générale – Préambule	17
1) Généralités sur le diabète de type 1 – Epidémiologie	17
2) L’insulinothérapie optimisée par pompe externe.....	19
3) La Mesure Continue du Glucose (MCG ou CGM).....	22
a) Les capteurs de glucose.....	22
b) La mesure continue du glucose : amélioration de l’HbA1c.....	23
c) La mesure continue du glucose : diminution des hypoglycémies.....	25
4) La gestion des hypoglycémies : les systèmes d’arrêt de diffusion de l’insuline	27
a) La fonction « Arrêt Hypo »	27
b) La gestion préventive des hypoglycémies : le système SmartGuard™, un nouveau pas vers le pancréas artificiel.....	29
c) Le système MiniMed™640G.....	30
5) Aspects médico-économiques	32
a) Coût des hypoglycémies sévères en France	32
b) Analyse coût-efficacité	32
c) Le <i>CORE Diabetes Model</i> (CDM) : un modèle coût-efficacité.....	33
d) Remboursement de la MCG : où en est-on ?	35
e) Justification de notre étude.....	38
Article soumis au journal « Médecine des Maladies Métaboliques »	40
Auteurs	40
Résumé.....	41
<i>Summary</i>	41
Introduction.....	42
Matériel et méthodes	44
1) Population de l’étude	44
2) Design de l’étude et méthodologie	46
3) Analyses statistiques	48
Résultats.....	48

1) Objectif principal : évolution du taux d'HbA1c et incidence des hypoglycémies.....	48
2) Critères secondaires d'évaluation.....	49
a) Incidence des arrêts « hypo » et arrêts « avant hypo ».....	49
b) Description des données capteur.....	49
c) Questionnaires TRIMD et TRIMD-Device	50
d) Evolution du fond d'œil et des données DEXA/DMO.....	50
Discussion.....	52
Remerciements	54
Conflits d'intérêts.....	54
Références bibliographiques de l'article.....	55
Annexe 1 : Questionnaire TRIMD.....	57
Annexe 2 : Questionnaire TRIMD-Device.....	60
Discussion - Conclusion	61
1) En terme d'HbA1c	61
2) En terme de réduction des hypoglycémies et des hypoglycémies sévères.....	63
3) En terme d'amélioration de la qualité de vie.....	64
4) Perspectives médico-économiques	66
Ouverture – Perspective d'évolution	67
Bibliographie de la thèse.....	69
Annexes	74
Annexe 1 : Arrêté Ministériel du 25 août 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline	74
Annexe 2 : Avis de la CNEDiMTS du 3 mai 2016.....	75
Annexe 3 : Avis de la CNEDiMTS du 12 juillet 2016.....	76

Liste des abréviations

ADA : *American Diabetes Association*

CSII : *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*

CDM : *CORE Diabetes Model*

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CGM : *Continuous Glucose Monitoring*

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux

DCCT : *Diabetes Control and Complications Trial*

DT1 : Diabète de Type 1

EVADIAC : EVALuation dans le Diabète des Implants ACTifs

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

ICER : *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

JDRF : *Juvenile Diabetes Research Foundation*

LGS : *Low-Glucose insulin Suspension*

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MCG : Mesure Continue du Glucose

MDI : *Multiple Daily Injection*

PLGM : *Predictive Low Glucose Management*

QALY : *Quality Adjusted Life Year*

SFD : Société Francophone du Diabète

SFE : Société Française d'Endocrinologie

UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

Introduction générale – Préambule

1) Généralités sur le diabète de type 1 – Epidémiologie

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de glycémie supérieur ou égal à 1,26 g/l soit 7 mmol/l). On distingue plusieurs types de diabètes :

- Le diabète de type 2, lié à un déficit de l'insulino-sécrétion et un certain degré d'insulino-résistance, qui apparaît plutôt chez le sujet d'âge mûr, en surpoids ;
- Le diabète de type 1, de physiopathologie radicalement différente, apparaissant plutôt chez le sujet jeune.

Le diabète de type 1 est lié à une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans, via un mécanisme auto-immun médié par les lymphocytes T (1). L'origine de cette réaction auto-immune serait liée à l'association de gènes de prédisposition et de facteurs environnementaux (infections virales, exposition à des toxiques, alimentation...). La destruction des cellules bêta provoque une **carence totale en insuline**.

D'après les dernières données de la 7^{ème} édition de l'atlas de l'*International Diabetes Federation*, il y aurait en France **3 304 300 personnes diabétiques (2)**.

Les résultats de l'enquête ENTRED 2007-2010 (3) ont permis d'estimer la population diabétique adulte à **2,4 millions de patients en métropole**. Parmi eux, 5,6 % ont un diabète de type 1. Avant l'âge de 45 ans, plus de la moitié des patients (54 %) sont diabétiques 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 12 000 personnes atteintes selon l'étude ENTRED ; ils sont principalement diabétiques de type 1.

A partir des données d'ENTRED, on estime donc la population des patients diabétiques de type 1 à **134 000 personnes**, et 15 000 à 20 000 d'entre eux bénéficient d'une pompe externe à insuline.

En l'absence d'un contrôle métabolique adéquat, la maladie diabétique peut entraîner à terme plusieurs types de complications :

- **Complications microvasculaires** : elles touchent la rétine, le rein et les nerfs périphériques :
 - 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.
 - 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 voire greffe rénale), grevant lourdement non seulement la qualité de vie mais aussi l'espérance de vie.
 - La neuropathie périphérique : elle touche environ 50% des patients après 15 ans d'évolution de la maladie.
- **Complications macrovasculaires** : le patient 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 France. Par ailleurs, le risque d'amputation des membres inférieurs serait multiplié par 10 à 15 chez le patient diabétique.

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie. Ce traitement a connu un développement considérable au cours du siècle dernier :

- 1869 : découverte des îlots de Langerhans par le biologiste allemand Paul Langerhans ;
- 1916 : Nicolae Paulescu identifie la présence d'insuline dans ces îlots ;
- 1921 : Frederik Grant Banting et Charles Herbert Best extraient pour la première fois de l'insuline à partir de pancréas, et traitent un chien diabétique ;
- 1923 : 1^{ère} administration à l'Homme ;
- 1930 – 1950 : développement des insulines d'action prolongée ;

- 1978 : 1^{ers} patients traités par pompe à insuline ;
- 1980 : 1^{ère} pompe à insuline commercialisée par les laboratoires Siemens, elle délivre un débit constant ;
- 1981 : 1^{ère} pompe programmable ;
- 1985 : insuline humaine produite par génie génétique ;
- De 1995 à nos jours : développement des analogues de l'insuline.

Il existe plusieurs modalités d'administration de l'insuline :

- L'insulinothérapie par un schéma en multi-injections : basal-bolus ou insulines mélangées ;
- L'insulinothérapie optimisée par pompe externe à diffusion sous-cutanée d'insuline ;
- L'insulinothérapie optimisée par pompe implantable à diffusion intra-péritonéale, dont les indications restent aujourd'hui restreintes.

2) L'insulinothérapie optimisée par pompe externe

Le traitement par pompe à insuline est disponible dans le diabète de type 1 depuis maintenant plus de 30 ans. Il s'est considérablement développé en France, avec une accélération depuis les années 2000, liée au remboursement de cette technique.

L'intérêt d'une **insulinothérapie optimisée** par schéma basal-bolus, ou par pompe à insuline, associée à une auto-surveillance glycémique rigoureuse (4 fois par jour) est de permettre une moyenne glycémique proche de la normale.

Un contrôle métabolique optimal permet de ralentir la progression des complications micro-angiopathiques, comme a permis de le démontrer l'étude prospective du groupe *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), menée sur 6 ans, incluant 1 441 patients diabétiques de type 1 (4). En effet, l'insulinothérapie intensive engendrait une baisse de 2% d'HbA1c en comparaison avec l'insulinothérapie conventionnelle. L'insulinothérapie dite « intensive » reposait soit sur un schéma multi-injections, soit sur un traitement par pompe. Dans le groupe conventionnel, le traitement standard comportait 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline.

L'insulinothérapie à diffusion sous-cutanée est donc une technique de choix pour obtenir un équilibre le plus proche de la normoglycémie mais, du fait de son coût, les indications sont restreintes.

Selon la Société Francophone du Diabète (SFD), les indications de la pompe à insuline sont les suivantes (5) :

- Une HbA1c élevée de façon persistante malgré un traitement intensifié par multi-injections (recommandation de grade A), chez les patients diabétiques de type 1 comme chez les patients diabétiques de type 2.
- Des hypoglycémies répétées, sévères au moins une fois par an (c'est-à-dire nécessitant le recours à une tierce personne) ou modérées au moins quatre fois par semaine (recommandation de grade A).
- Variabilité glycémique importante (recommandation de grade B), notamment chez les patients qui ont des besoins variables en insuline, comme dans le cas du phénomène de l'aube (consensus d'experts).
- Situations où le traitement par multi-injections entraîne un bon contrôle métabolique mais compromet la vie socio-professionnelle (travail posté, décalage horaire...) (consensus d'experts).
- Chez les patients diabétiques de type 2 très insulino-résistants et/ou ayant de grands besoins en insuline, la pompe à insuline peut être proposée (consensus d'experts).
- Du fait de l'intérêt d'un contrôle glycémique optimal pendant la grossesse, la pompe à insuline externe peut être envisagée, dès le projet de grossesse, dans le cadre du diabète de type 1 ou du diabète de type 2 (consensus d'experts).
- L'allergie à l'insuline peut également être une indication à la pompe à insuline car l'administration sous-cutanée de l'insuline en faible débit permettrait de procéder à une désensibilisation (recommandation de grade C).

Ces recommandations s'appliquent également à l'enfant et à l'adolescent, en particulier en cas de très faibles besoins en insuline ou d'hypoglycémies nocturnes. La pompe peut également être proposée aux enfants qui présentent une instabilité glycémique, une phobie des injections ou aux adolescents atteints de troubles du comportement alimentaire.

Selon la SFD (5), les contre-indications absolues à la pompe externe sont les pathologies psychiatriques graves, la rétinopathie sévère rapidement évolutive ou proliférante non traitée par laser, et l'exposition à des champs magnétiques intenses. La pompe à insuline doit être proposée en évaluant la motivation du patient et son observance, afin de déterminer le rapport bénéfice-risque.

Par ailleurs, il peut être nécessaire de reconsidérer l'indication de la pompe en cas de négligence du patient ou de non-respect des conditions de suivi (consultation, auto-surveillance glycémique, surveillance des corps cétoniques), en cas de mauvaise utilisation, d'accident aigu (acidocétoses ou hypoglycémies sévères fréquentes), de détérioration significative de l'HbA1c, de mauvaise acceptation ou de survenue d'une contre-indication.

L'intérêt d'une insulinothérapie intensive par pompe à insuline versus un schéma insulinaire en multi-injections se justifie par plusieurs arguments :

- **Amélioration de l'HbA1c** : les méta-analyses qui ont comparé l'efficacité de la pompe par rapport aux schémas en multi-injections montrent une supériorité de la pompe, avec une baisse moyenne de 0,5% (méta-analyse de *Weissberg-Benchel et al.* en 2003 (6) amélioration de 0,4% d'HbA1c chez les DT1 sous pompe, versus schéma basal-bolus avec NPH) ;
- **Réduction de la fréquence des hypoglycémies sévères** : méta-analyse de *J. Pickup* en 2008 (7).

Le traitement par pompe à insuline externe est remboursé et pris en charge par l'Assurance Maladie depuis 2000 (cf. arrêté du 10 novembre 2000, révisé le 25 août 2006 en annexe).

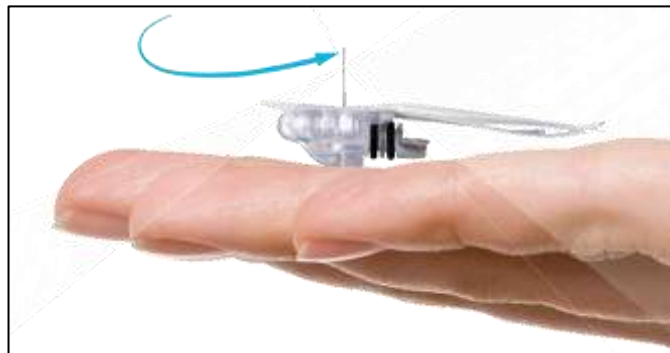
3) La Mesure Continue du Glucose (MCG ou CGM)

La MCG est devenue un élément essentiel dans la prise en charge du patient diabétique. L'auto-surveillance glycémique classique, même intensifiée, n'apporte qu'une information parcellaire et transversale sur le niveau d'équilibre glycémique du patient. Le patient doit accepter de porter régulièrement le capteur et bénéficier d'une éducation thérapeutique spécifique pour obtenir une amélioration de l'équilibre glycémique (8) (9).

a) Les capteurs de glucose

Un lecteur de glycémie classique permet de mesurer le taux de glucose dans le sang, alors que le capteur mesure le taux de glucose dans le **liquide interstitiel**. De manière générale, la concentration de glucose interstitiel est inférieure à ce qui est observé au niveau capillaire ou plasmatique (8). Cette discordance permet d'expliquer les différences de mesures constatées entre lecteur et capteur. Il est donc recommandé de ne pas prendre de décision thérapeutique sur la valeur du capteur, mais de confirmer le taux de glucose à l'aide d'un lecteur de glycémie.

Exemple de capteur :



Par ailleurs, le système de MCG exige des glycémies capillaires réalisées par un lecteur de glycémie. Ces glycémies sont saisies dans la pompe et servent aux **calibrations** du capteur. La calibration est essentielle pour le fonctionnement du système. Du fait d'un décalage intrinsèque propre au capteur, d'une différence à l'état basal entre plasma et liquide

interstitiel, et de différences qui peuvent s'accroître à l'occasion de fortes variations glycémiques, il est recommandé de calibrer le capteur de glucose en période de relative stabilité glycémique (éviter les périodes post-prandiales ou les périodes à risque hypoglycémique par exemple) (8).

La MCG donne une vision plus complète du contrôle glycémique. L'utilisation du capteur permet de recevoir jusqu'à 288 mesures glycémiques toutes les 24 heures.

b) La mesure continue du glucose : amélioration de l'HbA1c

En 2006, la Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé la prise en charge de la MCG afin d'améliorer l'équilibre glycémique en diminuant les épisodes hypoglycémiques.

La fréquence de l'auto-surveillance glycémique est un déterminant important pour l'obtention d'un bon équilibre glycémique dans le diabète de type 1. Dans l'étude ENTRED (10), on constate que seulement 58 % des patients DT1 pratiquaient au moins 3 contrôles par jour. Le développement de la MCG ces dix dernières années est un progrès de plus. Il est désormais possible d'apprécier le profil glycémique en temps réel, dans un but diagnostique et éducatif.

L'utilisation de la MCG a un impact favorable sur l'équilibre glycémique, comme démontré dans la méta-analyse de *J. Pickup* en 2011 (11) avec un bénéfice moyen de 0,3 % d'HbA1c. L'étude Capteurs EVADIAC (12), étude multicentrique randomisée en groupes parallèles, a permis de montrer un gain moyen d'HbA1c de 0,5 %, dans les groupes « intervention MCG ». Dans l'étude de Bergenstal et al. de 2010 (13), il a été montré que la « MCG couplée à la pompe » versus « schéma multi-injections » permettait une diminution d'HbA1c de 0,8 %, sans prise de poids avec un taux d'hypoglycémies sévères comparable dans les deux groupes.

Les études cliniques ont donc démontré l'efficacité de la MCG dans la prise en charge des patients diabétiques de type 1, en particulier dans son utilisation sur le long terme.

Des améliorations de l'hémoglobine glyquée de l'ordre de 1% ont pu être mesurées sur les différentes cohortes étudiées (14) (15), et notamment l'étude Real Trend en 2009 (16), pour les patients mal équilibrés.

Dans l'étude de Deiss et al. de 2006 (17), après 3 mois d'utilisation de la MCG en continu, l'HbA1c des patients du groupe « MCG » diminue de $0,99 \pm 1,13$ %, alors qu'elle diminue de $0,39 \pm 1,03$ % dans le groupe-contrôle ($p = 0,0027$). Les résultats montrent que l'utilisation continue du système 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 traitement intensifié bien conduit.

Dans l'étude de la Juvenile Diabetes Research Foundation de 2008 (18), les résultats montrent que l'utilisation d'un système de MCG 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% $[-0,71 ; -0,35]$; $p < 0,001$).

De même, dans l'étude de Hermanides et al. (EURYTHMICS) en 2011 (19), la différence d'HbA1c à 26 semaines était de $-1,21\%$ en faveur de la « MCG couplée à la pompe » sans augmentation du temps passé en hypoglycémie. L'étude de Schmidt et al. (EURYTHMICS continuation) (20), a pour objectif de suivre après la fin de l'étude EURYTHMICS tous les patients danois issus de cette étude et traités par PARADIGM REAL-TIME (pompe + MCG). 24 patients ont été suivis à 36 mois. La différence de l'HbA1c mesurée à l'inclusion ($8,7\%$, IC non précisé) et de celle mesurée à 36 mois ($7,3\%$, IC non précisé) demeure favorable au port du dispositif.

L'étude Real Trend (16), incluant 132 patients de 2 à 65 ans, a conclu que les pompes à insuline (tant les pompes conventionnelles que celles associées à la MCG) mènent à une amélioration significative de l'HbA1c par rapport au schéma multi-injections. Cette étude française met en évidence une réduction de $1,23\%$ d'HbA1c liée à l'utilisation de la mesure du glucose en continu en association à la pompe avec une hémoglobine glyquée initiale moyenne supérieure à 8%. La réduction la plus marquée de l'HbA1C est survenue lors du recours à la MCG plus de 70 % du temps, les participants à l'étude utilisant la MCG réussissant à réduire de près de 1 % leurs taux d'HbA1c, sans hausse d'hypoglycémie.

Ainsi, **l'observance au traitement**, c'est à dire principalement la durée de port du capteur, a été identifiée comme un élément clé de la réussite thérapeutique de cette technique. Une

observance minimale de 70% du temps de port du capteur sur l'ensemble de la période de suivi est nécessaire à l'obtention d'une réduction de l'HbA1c. Cette donnée a été corroborée par l'équipe de *Battelino et al.* (21) qui a montré que la MCG n'est efficace que si elle est utilisée de façon assidue, soit pour une durée de port du capteur d'au moins 50 à 70 % du temps.

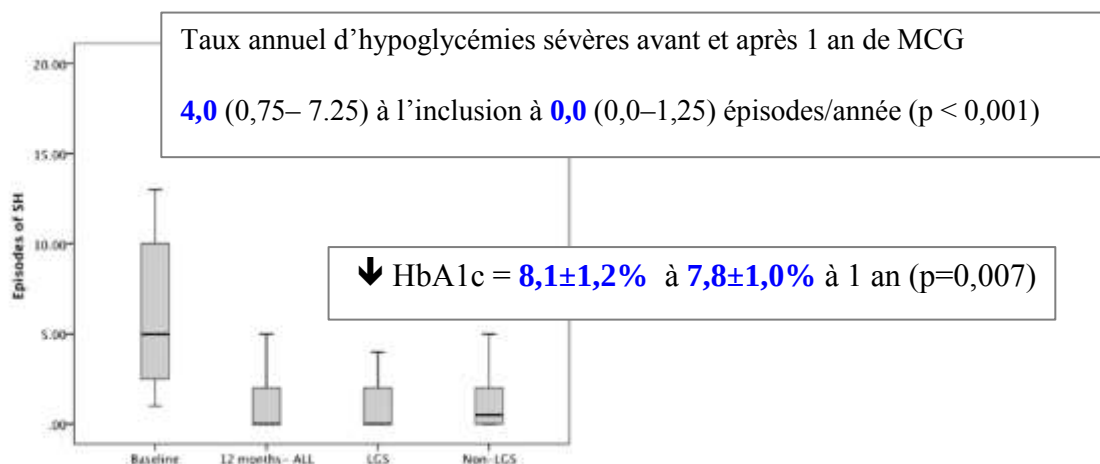
c) La mesure continue du glucose : diminution des hypoglycémies

L'efficacité de la MCG est largement démontrée à ce jour et porte principalement sur les critères biologiques suivants :

- Diminution de l'HbA1c sans augmentation des hypoglycémies pour les patients ayant une HbA1c élevée au début de l'étude.
- Diminution des hypoglycémies pour les patients ayant une HbA1c de départ satisfaisante, comme le souligne l'étude de la *Juvenile Diabetes Research Foundation* en 2009 (22).

C'est dans l'utilisation combinée de la pompe à insuline et de la mesure continue du glucose qu'est observée l'amélioration la plus significative sur le plan métabolique (12), en termes de réduction de l'HbA1c (11), des hypoglycémies notamment sévères (11) (23) (24) et du temps passé en hypoglycémie (21), en particulier chez des patients ayant une HbA1c inférieure à 7,5%, comme l'a montré l'étude de *Battelino et al.* en 2011 (25).

Ces données sont corroborées par l'étude de *Choudhary et al.* parue en 2013 dans *Diabetes Care* (26), la MCG permet de réduire de façon significative les hypoglycémies sévères chez les patients DT1 avec hypoglycémies non ressenties.



Au vu de ces données, la SFD, la SFE et le groupe EVADIAC (27), recommandent la MCG pour les adultes diabétiques de type 1 ayant, malgré un traitement et une prise en charge intensifiée (multi-injections ou pompe à insuline, éducation thérapeutique appropriée et pratiquant une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne) :

- une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations de la HAS (grade A) ;
- et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes, en particulier nocturnes (grade B) ;
- et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes (accord professionnel) ;
- pour les patientes diabétiques de type 1 qui, malgré un traitement et une prise en charge intensifiée au cours de la grossesse ou de préparation à une grossesse, n'atteignent pas leurs objectifs recommandés d'HbA1c ou les atteignent mais au prix d'hypoglycémies modérées fréquentes (accord professionnel).

La MCG est également recommandée pour les enfants et adolescents diabétiques de type 1 ayant, malgré un traitement et une prise en charge intensifiée :

- une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations de la HAS (grade B) ;
- et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes, en particulier nocturnes (grade B) ;
- et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes (accord professionnel).

Aux Etats-Unis, l'*American Diabetes Association* (28) précise à propos de la MCG dans ses nouvelles recommandations de Janvier 2016 :

- Lorsqu'elle est utilisée correctement, la MCG combinée à une insulinothérapie intensive est un outil utile pour diminuer l'HbA1c de patients adultes sélectionnés (âgés de 25 ans et plus) ayant un diabète de type 1 (Grade A).
- Bien que les preuves de la réduction de l'HbA1c chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes soient moins robustes, la MCG pourrait être utile chez ces patients. Le succès de cette technique est corrélé à l'utilisation au long cours du dispositif (Grade B).
- La MCG pourrait être un outil supplémentaire à l'auto-surveillance de la glycémie capillaire chez les patients ayant des hypoglycémies non ressenties et/ou des épisodes fréquents d'hypoglycémie (Grade C).

- Compte tenu de l'acceptation variable de la MCG, il est nécessaire d'évaluer individuellement la motivation à l'utilisation continue de la MCG avant de la prescrire (Grade E).
- Lorsque la MCG est prescrite, une éducation thérapeutique robuste, un entraînement et un suivi sont nécessaires à la mise en œuvre de la MCG et à son utilisation au long cours (Grade E).

4) La gestion des hypoglycémies : les systèmes d'arrêt de diffusion de l'insuline

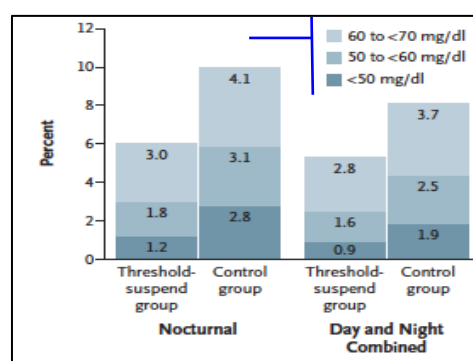
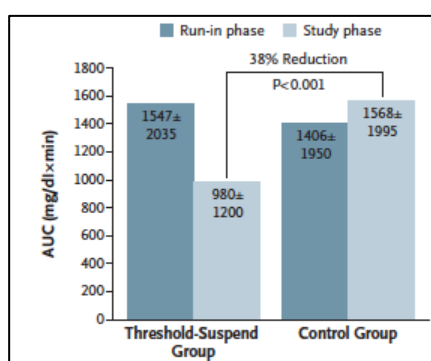
a) La fonction « Arrêt Hypo »

La pompe MiniMed® Paradigm Veo™ (Medtronic) a été la première pompe à insuline dotée d'un mécanisme d'arrêt automatique de l'administration d'insuline. En d'autres termes, la pompe interrompt automatiquement l'injection d'insuline si la glycémie devient inférieure à un seuil prédéfini.

La fonction « Arrêt Hypo » permet une réduction majeure des hypoglycémies, comme l'ont montré les études suivantes :

- Etude de Choudhary et al. (29) : 31 patients DT1 utilisant le système Paradigm Veo™ pendant 3 semaines : réduction des hypoglycémies notamment nocturnes et système bien accepté par les patients.

- Etude ASPIRE In-Home (24) : 247 patients ont été randomisés dans le groupe « pompe + capteur + LGS (*Low-Glucose insulin Suspension*) » ou dans le groupe « pompe + capteur ». Les variations d'HbA1c étaient comparables dans les 2 groupes, mais on constatait une diminution significative de la fréquence des hypoglycémies notamment nocturnes dans le groupe avec LGS.



- Etude de Ly TT et al. en 2013 (30) : le système « pompe + capteur + LGS » permet de diminuer les hypoglycémies et les hypoglycémies sévères.

Hypoglycémies sévères avec convulsions et coma	Groupe contrôle Pompe seule (n = 49)	Groupe Intervention Paradigm [®] VEO™ + <u>LGS</u> (n = 46)	p-value
6 mois avant la baseline			0,02
Incidence per 100 patients-months (IC95%)	2,1 [0,8 ; 4,6]	1,8 [0,6 ; 4,3]	
Nombre d'épisodes	6 (chez 6 patients)	5 (chez 3 patients)	
6 mois après la baseline			
Incidence per 100 patients-months (IC95%)	2,2 [0,5 ; 6,5]	0,0 [0,0 ; 2,4]	
Nombre d'épisodes	6 (chez 3 patients)	0 (chez 0 patient)	

b) La gestion préventive des hypoglycémies : le système SmartGuard™, un nouveau pas vers le pancréas artificiel

Une nouvelle technologie permet d'aller encore plus loin dans la gestion préventive des hypoglycémies avec programmation d'un arrêt automatique de la diffusion d'insuline avant hypoglycémie selon des algorithmes bien définis : il s'agit de « l'arrêt avant hypo ». Cet algorithme de gestion préventive de l'hypoglycémie est appelé SmartGuard™, implanté dans la pompe MiniMed™ 640G.

La pompe MiniMed™ 640G, commercialisée par le laboratoire Medtronic®, est la première pompe à insuline équipée d'une possibilité d'arrêt automatique avant hypoglycémie, lorsqu'elle est couplée à un système de MCG.

D'un point de vue pratique, le système de MCG couplé à la pompe MiniMed™ 640G comporte différents éléments clés :

- **Une pompe à insuline** : la pompe à insuline MiniMed™640G dans laquelle est implantée le système SmartGuard™. La pompe inclut les commandes de pompe à insuline et du système de MCG.
- **Les consommables** permettant la perfusion de l'insuline : réservoirs, cathéters délivrant l'insuline, dispositifs d'insertion du cathéter...
- **Un capteur de glucose** : le capteur ENLITE™ mesure les taux de glucose dans le liquide interstitiel, à renouveler tous les 6 jours.
- **Un transmetteur** : le transmetteur GUARDIAN™2 LINK se connecte au capteur de glucose et transmet toutes les 5 minutes, les mesures de glucose à la pompe à insuline. Il doit se trouver dans un rayon de 1,8 mètre de la pompe pour que la communication soit établie.



c) Le système MiniMed™640G

Le système MiniMed™640G permet l'administration d'insuline (fonction pompe) et la mesure en continu de la concentration de glucose dans le tissu interstitiel (fonction CGM). Le couplage des deux fonctions rend possible l'arrêt temporaire de la perfusion d'insuline en cas d'hypoglycémie avérée ou prévisible et en l'absence d'intervention du patient.

Physiologiquement, les variations de la concentration en glucose du liquide interstitiel et de la glycémie veineuse sont corrélées. Il existe un retard de plusieurs minutes entre la variation de la glycémie veineuse et la variation du glucose interstitiel.

Le moniteur de glucose de la pompe MiniMed™640G interprète le signal émis toutes les 5 minutes par le capteur de glucose via le transmetteur. Le moniteur permet donc au patient de disposer en moyenne de 12 mesures du glucose interstitiel par heure.

La pompe MiniMed™640G affiche les estimations en temps réel des tendances des variations de la glycémie et de la glycémie elle-même. Des alarmes peuvent être paramétrées pour permettre au patient d'anticiper le risque de survenue d'épisodes d'hypo ou d'hyper glycémies à l'aide des courbes de tendances ou d'être informé du franchissement d'un seuil programmé. Ces informations conduisent le patient, si nécessaire, et après contrôle de la glycémie capillaire, à adapter son traitement.

Toutefois, il existe un risque d'erreur associé à chaque mesure. Lorsque le moniteur émet une alarme liée à un épisode ou à un risque d'hypo ou d'hyper-glycémie, le patient doit réaliser une mesure de la glycémie capillaire avant toute action à visée thérapeutique. Le monitoring du glucose interstitiel et les contrôles induits, le cas échéant, s'ajoutent aux mesures de contrôle de la glycémie capillaire recommandées.

Le système MiniMed™640G permet l'arrêt temporaire et automatique de l'administration d'insuline en l'absence de réponse du patient aux alarmes émises par le système :

- soit en cas de franchissement avéré d'un seuil prédéterminé de la glycémie estimée (**fonction SmartGuard™ « arrêt hypo »**)

- soit en cas de franchissement prévisible (dans les 30 minutes) d'un seuil prédéterminé de la glycémie estimée (**fonction SmartGuard™ « arrêt avant hypo »**).

La reprise automatique de l'administration d'insuline a lieu si l'une des conditions suivantes est remplie :

- L'insuline a été arrêtée pendant au moins 30 minutes et les valeurs du glucose mesurées par le capteur :
 - dépassent de 20 mg/dL le seuil de limite basse
 - et, selon les estimations de l'appareil, devraient dépasser ce seuil de 40 mg/dL dans les 30 minutes à venir.
- L'insuline a été arrêtée durant 2 heures : à ce propos, nous pouvons citer une étude publiée en 2014 dans *Diabetes Care*, menée chez 17 patients diabétiques de type 1. Cette étude a montré que l'arrêt de diffusion d'insuline basale pendant 2 heures ne provoquait pas de cétose significative (31).

Le système SmartGuard™ implanté dans la pompe MiniMed™ 640G permet donc de suspendre l'administration d'insuline lorsque les taux de glucose enregistrés par le capteur atteignent ou approchent la limite basse prédéfinie, et donc de réduire la sévérité et la durée des événements hypoglycémiques, sans augmenter de façon significative les hyperglycémies, comme l'a montré l'étude de *Choudhary et al.* en 2016 (32).

Dans cette étude, 40 patients DT1 (24 adultes et 16 enfants) ont utilisé le système pendant 4 semaines.

- 2 322 événements « arrêt avant hypo » : **2,1 per subject-day**
- Durée moyenne d'arrêt de la pompe : **56,4 ± 9,6 min**
- Nadir glycémique moyen : **71,8 ± 5,2 mg/dL**

Par ailleurs, une étude anglaise est en cours (33) pour tester l'efficacité et la sécurité du système SmartGuard™ sur la prévention de l'hypoglycémie, chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1.

5) Aspects médico-économiques

a) Coût des hypoglycémies sévères en France

L'hypoglycémie est une complication importante du diabète en particulier chez les patients insulino-traités. Outre son impact sur la qualité de vie des patients, l'hypoglycémie représente un coût important en terme de dépenses de santé et en terme de coûts indirects. Dans une étude récente en Allemagne, en France et au Royaume-Uni, 10% des patients diabétiques insulino-traités ont manqué ≥ 1 jour de travail dans l'année précédente à cause d'une hypoglycémie (34).

D'après les données du PMSI de 2012 (35), 17 835 hospitalisations pour hypoglycémie sévère ont été identifiées, correspondant à 16 406 patients. 8,7% des patients ont été hospitalisés 2 fois dans l'année pour hypoglycémie sévère, 51% étaient des hommes âgés de 66,7 ans. Le coût direct moyen d'un séjour pour hypoglycémie sévère était de 4 360 €. Extrapolé au pays entier, le coût direct des hospitalisations pour hypoglycémie sévère s'élevait à 77,7 millions d'euros, ce qui correspond à 1,2% de l'ensemble des coûts du diabète pour le système de santé.

b) Analyse coût-efficacité

Les études médico-économiques ont pour objectif d'effectuer une analyse comparative de deux stratégies thérapeutiques en termes d'efficacité et de coûts dans le traitement ou la prévention d'une pathologie définie.

A titre d'exemple en France, la prise en charge d'un patient diabétique de type 1 est estimée à 6 930 euros par an (36).

Toute nouvelle stratégie thérapeutique impose d'analyser la différence de coût, et la différence d'efficacité avec un calcul du différentiel par rapport à une stratégie de référence.

L'ICER est un outil statistique permettant d'analyser cette différence.

Qu'est-ce que l'ICER ?

ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* = Ratio Coût-Efficacité Différentiel

$$ICER = \frac{C1 - C0}{E1 - E0}$$

Où C1 et E1 représentent le coût et l'effet dans le groupe d'intervention et où C0 et E0 représentent le coût et l'effet dans le groupe contrôle.

Ce rapport est utilisé dans l'analyse coût-efficacité d'une intervention de santé.

Dans notre cas, les coûts sont exprimés en unités monétaires et les effets en année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) gagnée.

L'ICER est comparé à un seuil de rentabilité établi par les autorités compétentes. Ce seuil exprime la propension à payer par année de vie ajustée sur la qualité de vie gagnée (*willingness-to-pay threshold per QALY gained*).

Pour une stratégie thérapeutique donnée, si l'ICER est au-dessus de ce seuil, il sera considéré comme trop cher, alors que si l'ICER se situe en-dessous du seuil, l'intervention peut être jugée comme rentable.

c) Le *CORE Diabetes Model* (CDM) : un modèle coût-efficacité

Le CDM a été développé au début des années 2000 par les Docteurs Andrew Palmer et Stéphane Roze (CORE = *Center for Outcomes REsearch*, Bâle).

Il s'agit d'un modèle générique permettant de simuler le développement des complications liées aux diabètes de type 1 ou 2 au cours du temps (37).

Comme l'a confirmé *Henriksson* dans sa revue systématique parue en 2016 (38), le CDM constitue un modèle médico-économique permettant une analyse coût-efficacité, dans le diabète de type 1 en particulier.

Il repose sur une série de « sous-modèles » de Markov. Chaque « sous-modèle » permet de simuler le développement d'une complication en particulier. Ces « sous-modèles »

fonctionnent en parallèle et peuvent également interagir entre eux. Toutes les complications liées au diabète sont représentées dans le modèle (micro et macro-vasculaires).

Le CDM modélise les effets de santé à long terme des traitements utilisés dans le diabète et donne les probabilités d'occurrence des complications analysées dérivant de différentes études préalablement publiées, et en particulier :

- Etude DCCT pour le diabète de type 1 ;
- Etude UKPDS pour le diabète de type 2 ;
- Etude Framingham pour les complications cardiovasculaires.

Dans ce domaine, le *CORE Diabetes Model* (CDM) est régulièrement utilisé pour les soumissions auprès de différents organismes d'évaluation des technologies médicales (39)(40). En voici quelques exemples :

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) au Royaume-Uni,
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) en Ecosse,
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) en Australie...

En terme d'analyse médico-économique avec l'utilisation du *CORE Diabetes Model*, nous citerons deux études publiées par Stéphane Roze et al. :

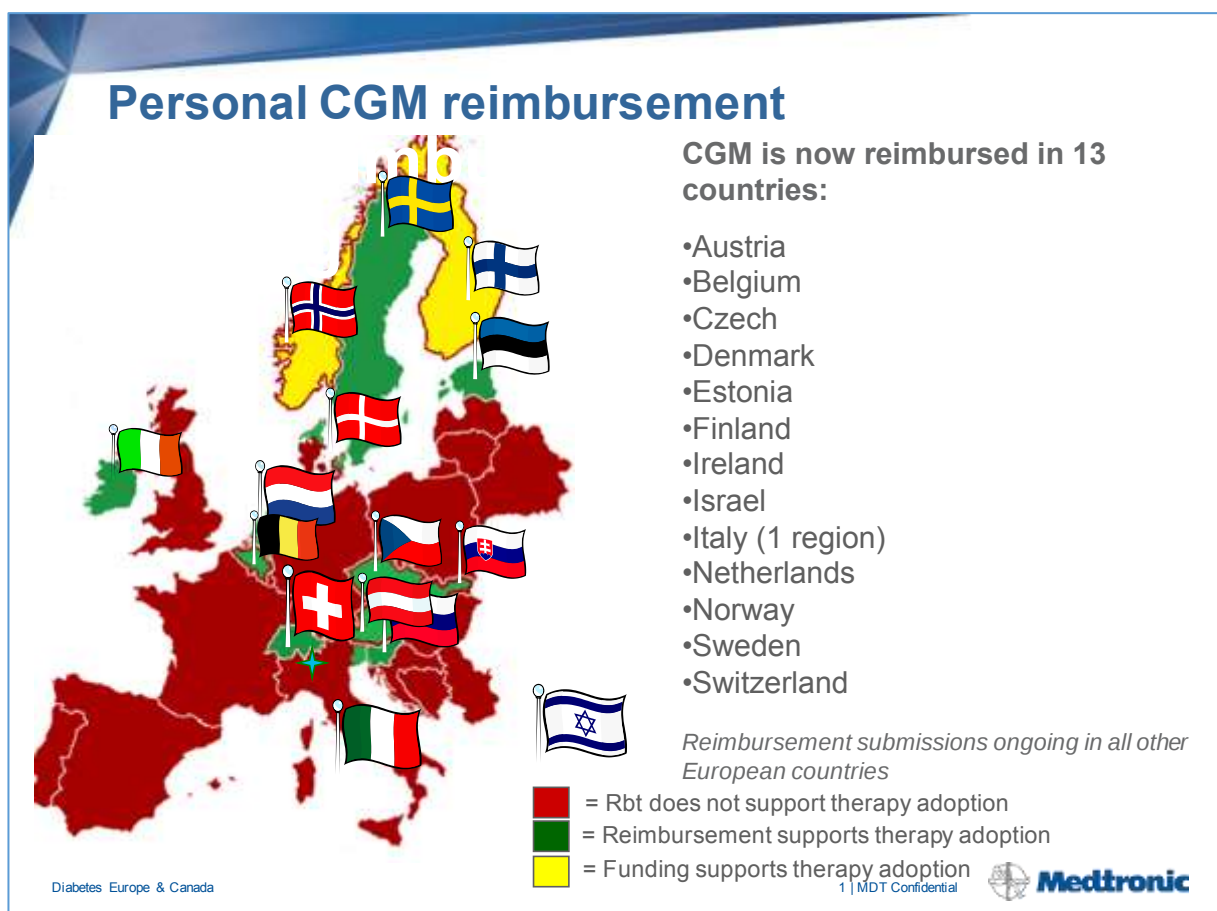
- La première étude est parue en 2014 (41), d'après les données d'une méta-analyse suédoise. L'utilisation du système pompe + MCG améliore l'espérance de vie de 0,43 année en comparaison à la pompe seule. Le QALE (*Quality-Adjusted Life Expectancy*) associé à l'utilisation du système pompe + MCG était de 0,76 QALYs plus important que pour la pompe seule. Les complications du diabète apparaissent en moyenne plus tard avec l'utilisation de la pompe + MCG. Considérant toutes les complications, l'utilisation du système retarde l'apparition des complications de 1,15 années en comparaison à la pompe seule.
- La deuxième étude française parue en 2016 (42) a permis de montrer que le système pompe + MCG + LGS était particulièrement intéressant pour les patients présentant des hypoglycémies fréquentes ou sévères (ICER = 22 005 euros per QALY gained).

d) Remboursement de la MCG : où en est-on ?

D'après l'étude de *Heinemann et al.* publiée en 2016, les systèmes de MCG sont autorisés depuis plus de 15 ans maintenant, mais peu de patients utilisent le système régulièrement essentiellement à cause de son coût et du fait que le système ne soit pas remboursé dans la plupart des pays. Le coût journalier de l'usage du CGM est de l'ordre de 5 à 10 \$ par jour, soit 3 000 \$ par an et par patient. Dans certains pays européens, le coût est aux environs de 4 000 \$ par an.

Les conditions de prise en charge et donc de remboursement diffèrent largement d'un pays à l'autre, en particulier en Europe. Actuellement, la mesure continue du glucose est remboursée dans 13 pays : Autriche, Belgique, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Irlande, Israël, Italie, Pays-Bas, Norvège, Suède et Suisse.

A titre d'illustration, nous présenterons ici un état des lieux du remboursement de la CGM à l'échelon européen.



En France, pour obtenir le remboursement d'un dispositif médical (DM), deux autorités distinctes entrent en jeu : la CNEDiMTS et le CEPS.

1) 1^{ère} étape : évaluation du bénéfice clinique d'un nouveau médicament ou dispositif : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux – CNEDiMTS

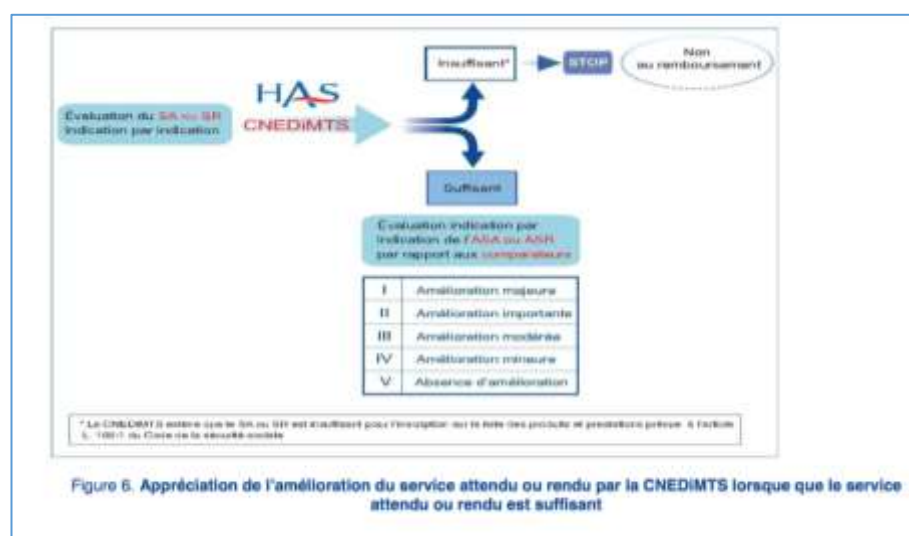
La CNEDiMTS est une commission spécialisée de la **Haute Autorité de Santé**. Elle donne un avis sur les **demandes d'inscription** ou de renouvellement d'inscription des DM sur la **LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables)**. L'inscription sur la liste est effectuée pour une durée maximale de **5 ans** dans une **indication précise**.

Dans le cas d'une première demande d'inscription, l'avis de la commission porte notamment sur l'appréciation du **service attendu (SA)** et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de **l'amélioration du service attendu (ASA)**. Ensuite, lors de la demande de renouvellement d'inscription, cet avis portera sur l'appréciation du **service rendu (SR)** et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de **l'amélioration du service rendu (ASR)**.

L'évaluation du SA est faite par indication et est essentiellement fondée sur une évaluation :

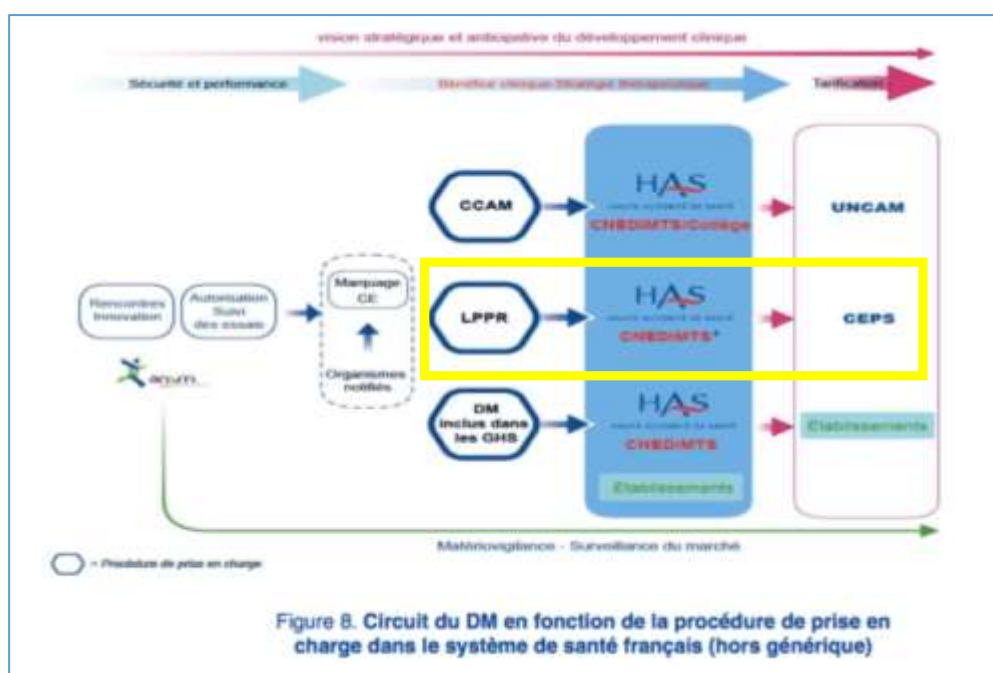
- Du rapport **bénéfice/risque**,
- De la place du dispositif dans la **stratégie thérapeutique**,
- De son **intérêt de santé publique**.

L'évaluation de l'**ASA** est faite, par indication, par rapport à **un comparateur** (un produit, acte ou prestation) considéré comme référence selon les données actuelles de la science ou l'absence de traitement si le besoin n'est pas couvert.



D'après : « *Parcours du dispositif médical – Guide pratique, HAS 2009, actualisé en 2013* »

2) La tarification et la détermination du prix dans le cadre d'une négociation avec le Comité Économique des Produits de Santé – CEPS



D'après : « *Parcours du dispositif médical – Guide pratique, HAS 2009, actualisé en 2013* »

Le 3 mai 2016, la CNEDiMTS a rendu un avis favorable concernant le système MiniMed™640G (cf. annexe 2). Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système MiniMed™640G.

Le service attendu est jugé suffisant, en raison de :

- L'intérêt thérapeutique et diagnostique du système MiniMed™640G.
- L'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1.

La négociation du prix auprès du CEPS est en cours.

La demande concerne les indications suivantes :

- Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) qui continuent de présenter un équilibre glycémique insuffisant ($HbA1c \geq 8\%$) et/ou un **risque d'hypoglycémies sévères (≥ 2 épisodes/an)** documentées par signes neuroglucopéniques, coma, convulsions ou assistance médicale, en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus

de 6 mois et d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4 contrôles/jour).

e) Justification de notre étude

Comme nous l'avons vu, il est prouvé et admis que **l'auto-surveillance glycémique** est indispensable dans la prise en charge du patient diabétique de type 1. Elle doit être réalisée pluri-quotidiennement à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire (au moins 4 fois par jour). Cette mesure permet l'ajustement du traitement et reste la méthode ambulatoire de référence. Par ailleurs, l'équilibre glycémique est également évalué par une mesure trimestrielle du taux d'HbA1c.

La mesure en continu du glucose interstitiel 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. Tout ajustement thérapeutique nécessite au préalable un contrôle de la glycémie capillaire.

La mesure en continu (sur 3 à 5 jours) des taux de glucose par un holter de type CGM permet une analyse a posteriori par le médecin des excursions glycémiques ; il peut être utilisé en complément de la glycémie capillaire.

Aujourd'hui, la mesure en continu du glucose interstitiel constitue un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique. Il vient s'ajouter à la surveillance conventionnelle par glycémie capillaire mais ne s'y substitue pas.

A la lecture du rapport de la CNEDiMTS, aucune donnée clinique spécifique au système MiniMed™640G n'a été fournie. Les données disponibles, à l'exception de 2 études cliniques, concernaient les systèmes PARADIGM REAL-TIME et PARADIGM VEO (versions antérieures du système MiniMed™640G). La Commission considère que les données techniques disponibles permettent l'extrapolation des résultats obtenus, avec ces versions antérieures, au système MiniMed™640G.

Des données d'études cliniques spécifiques au système MiniMed™640G rapportant l'impact de ce dispositif sur l'HbA1c, sur la survenue des complications (aiguës ou chroniques), ainsi que sur les épisodes d'hypoglycémies sévères sont nécessaires.

D'autre part, la Commission juge nécessaire de disposer de données concernant l'observance et la qualité de vie des patients.

Partant de ce constat, nous avons réalisé une étude observationnelle incluant 21 patients diabétiques de type 1, équipés de la pompe MiniMed™ 640G avec capteur de MCG pour une durée totale de 6 mois. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact du système SmartGuard™ utilisé au quotidien pendant 6 mois sur l'équilibre glycémique, apprécié par le taux d'HbA1c et la survenue d'hypoglycémies symptomatiques et sévères.

Les résultats médico-cliniques de notre étude OMEGA, que nous allons maintenant développer, ont été soumis au journal « *Médecine des Maladies Métaboliques* », et le protocole fera également l'objet d'une analyse médico-économique ultérieure.

Article soumis au journal « Médecine des Maladies Métaboliques »

Optimisation du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 1 par Mesure Continue du Glucose (MCG) et arrêt prédictif de la pompe : résultats de l'étude OMEGA.

Improvement of glycemic control in Type 1 diabetic patients with Sensor-Augmented Pump Therapy and Low-Glucose Management System: results from the OMEGA study.

Auteurs

Laurène Schoumacker-Ley*, Laurence Duchesne, Thomas Cuny, Philip Böhme, Siham Benzirar, Renaud Fay, Olivier Ziegler, Bruno Guerci**.

Coordonnées des auteurs : adresse, mail

Université de Lorraine - CHRU Nancy Brabois

Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

CIC INSERM, ILCV 54 500 Vandœuvre-lès-Nancy

E-mail : *l.ley@chru-nancy.fr / **b.guerci@chru-nancy.fr

Résumé

Le système SmartGuard™, intégré à la pompe à insuline MiniMed™640G, est un algorithme de gestion préventive des hypoglycémies, qui interrompt de façon anticipée le débit d'insuline administré. Son efficacité a été évaluée chez 21 patients diabétiques de type 1 par l'évolution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la survenue d'hypoglycémies symptomatiques et sévères. A 6 mois, une réduction significative du nombre d'hypoglycémies symptomatiques fut observée ($p = 0,001$), sans survenue d'hypoglycémie sévère et sans modification notable du taux d'HbA1c ($-0,1 \pm 0,7 \%$, $p = 0,35$).

Mots-Clés : Mesure continue du glucose, diabète de type 1, pompe à insuline, prévention du risque hypoglycémique.

Summary

The SmartGuard™ system, implanted in the MiniMed 640G insulin pump, is a predictive low glucose management algorithm, which is able to suspend insulin delivery in advance of predicted hypoglycemia. We assessed its effectiveness on twenty-one type 1 diabetic patients, with glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels evolution and hypoglycemia incidence. After 6 months, we found significant reduction of symptomatic hypoglycemia ($p = 0,001$), without any episode of severe hypoglycemia and no significant evolution of the HbA1c level ($-0,1 \pm 0,7\%$, $p = 0,35$).

Key Words: Continuous glucose monitoring, Type 1 diabetes, Sensor-augmented insulin pump therapy, Hypoglycemia prevention.

Introduction

La Mesure Continue du Glucose (MCG) constitue dorénavant une approche essentielle de la prise en charge du patient diabétique de type 1 (DT1). Initialement utilisée à des fins diagnostiques, elle est devenue un outil thérapeutique permettant d'atteindre les objectifs glycémiques tout en prévenant le risque hypoglycémique. La Société Française de Diabétologie (SFD) et d'Endocrinologie (SFE) ainsi que le groupe EVADIAC (EVALuation dans le Diabète des Implants Actifs) (1), recommandent la MCG pour les adultes DT1 ayant, malgré un traitement et une prise en charge intensifiée (multi-injections ou pompe à insuline, éducation thérapeutique appropriée et pratiquant une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne) une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). De même, des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes, en particulier nocturnes, et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes chez le patient DT1 constituent des indications à la MCG. L'efficacité de cette dernière sur l'amélioration de l'HbA1c fut démontrée par des essais cliniques randomisés, dans lesquels les patients inclus ont porté le capteur de MCG au moins 70% du temps sur une période de 6 mois (2). Plus récemment, l'étude SENLOCOR (3) a corroboré ces résultats en démontrant que la Pompe Associée au Capteur (PAC) permettait, outre d'améliorer le taux d'HbA1c, de réduire l'incidence des hypoglycémies sévères.

La prévention du risque hypoglycémique, réel enjeu chez le patient DT1, s'appuie désormais sur la mise au point de systèmes analytiques intégrés à la pompe, qui peuvent interrompre le débit d'insuline en fonction des tendances glycémiques enregistrées par le capteur. Le système SmartGuard™, intégré à la pompe à insuline MiniMed™640G (Medtronic®, Inc., Northridge, CA) est un algorithme de gestion préventive des hypoglycémies. Ainsi, il interrompt la délivrance d'insuline par la pompe dès lors qu'une baisse de la glycémie en-deçà d'un seuil bas prédéfini est prévisible dans les 30 prochaines minutes : il s'agit de « l'arrêt avant hypo ». La diffusion basale d'insuline est automatiquement reprise dès lors que trois conditions sont réunies : la glycémie est au moins 20 mg/dL au-dessus du seuil bas, la glycémie est supposée être 40 mg/dL au-dessus du seuil bas dans les prochaines 30 minutes et la diffusion d'insuline a été interrompue pendant au moins 30 minutes. Le patient garde la possibilité de contrôler manuellement le fonctionnement de sa pompe, qui se réactive automatiquement au terme de 120 minutes d'arrêt.

Cette nouvelle technologie a fait la preuve de son efficacité chez le patient DT1 en réduisant significativement le risque de survenue d'une hypoglycémie sans tendance à l'hyperglycémie (4,5).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact du système SmartGuard™ utilisé au quotidien pendant 6 mois sur l'équilibre glycémique, apprécié par le taux d'HbA1c et la survenue d'hypoglycémies symptomatiques et sévères, chez 21 patients DT1.

Les objectifs secondaires sont d'analyser les performances du système (nombre d'événements « arrêt avant hypo », nombre d'événements « arrêt hypo ») et d'estimer l'impact de cette technique sur la qualité de vie des patients, grâce aux questionnaires TRIMD (*Treatment Related Impact Measures – Diabetes*) et TRIMD-Device, remplis à l'inclusion et à 6 mois (M6) (cf. **questionnaires en Annexes 1 et 2**). Enfin, furent également évalués à l'inclusion et à M6, le statut rétinien et la composition corporelle des patients, ces deux paramètres pouvant s'aggraver lors d'une intensification thérapeutique, comme cela a été démontré dans le *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (6).

Matériel et méthodes

1) Population de l'étude

Les patients ont été inclus selon les critères suivants : patients DT1 diagnostiqués depuis au moins 1 an, suivis par un médecin diabétologue depuis plus de 6 mois. Les patients devaient pratiquer une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 3 /jour), avec un traitement par pompe à insuline initié depuis au moins 3 mois. Etaient requis à l'inclusion : taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et/ou hypoglycémies répétées (> 4 /semaine) et/ou hypoglycémies sévères. Une hypoglycémie est considérée comme sévère si elle nécessite le recours à un tiers pour le resucrage, conformément à la définition utilisée dans le DCCT (7). Ont été exclus : patients diabétiques de type 2 sous comprimés ou insuline, patients présentant des complications micro ou macro-angiopathiques évolutives liées au diabète, patients présentant une pathologie aiguë ou chronique et/ou des traitements avant ou à l'initiation de l'étude et susceptibles de modifier l'équilibre glycémique, patients refusant de prendre en charge leur surveillance glycémique de manière adéquate, patiente avec grossesse déclarée après la fin du 1^{er} trimestre et patiente en désir de grossesse, patients présentant une (des) contre-indication(s) à l'utilisation d'une pompe à insuline ou de la MCG (troubles du comportement alimentaire, troubles psychiatriques, mauvaise observance, difficultés auditives ou visuelles ne lui permettant pas de voir l'écran de la pompe ou d'entendre les alarmes, rétinopathie diabétique sévère non traitée ou non stabilisée, maladie générale évolutive), patients participant à une autre étude.

Le protocole OMEGA a été enregistré auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (numéro 1884121 v 0).

21 patients adultes présentant un diabète de type 1 (9 femmes et 12 hommes) ont été inclus au sein du service de Diabétologie et Nutrition du CHRU de Nancy, entre le 23 septembre et le 22 décembre 2015.

Le tableau 1 montre les caractéristiques de notre population à l'inclusion : les sujets étaient âgés de 44 ans en moyenne avec une durée de diabète de 28 ans, le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,1 +/- 0,9 % et l'indice de masse corporelle moyen était de 26,0 +/- 4,9 kg/m².

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population

Caractéristiques	N	m ± DS ou n (%)	min - max
Démographie			
Age (années)	21	44 ± 10	25-64
Sexe masculin	21	12 (57%)	
Poids (kg)	21	76 ± 17	44-102
Taille (cm)	21	1,71 ± 0,10	1,53-1,86
IMC (kg/m ²)	21	26,0 ± 4,9	17,7-34,5
Habitus			
Alcool (conso. modérée)	21	7 (33%)	
Tabac	21	4 (19%)	
Activité physique			
Sédentaire	21	4 (19%)	
Actif		7 (33%)	
Sportif		10 (48%)	
Complications du diabète			
Toutes complications	21	14 (67%)	
Rétinopathie (FO de V1)	21	5 (24%)	
- non proliférante		4 (19%)	
- proliférante		1 (5%)	
Neuropathie	21	9 (43%)	
Néphropathie	21	4 (19%)	
Artériopathie	21	2 (10%)	
Pied diabétique	21	4 (19%)	
Histoire de la maladie			
Age au diagnostic (années)	21	17 ± 11	3-46
Ancienneté (années)	21	28 ± 12	5-46
Histoire récente			
HbA1c (%)	21	8,1 ± 0,9	5,6-10,0
Hypoglycémies symptomatiques (nombre d'événements en moyenne/semaine)	21	3,0 ± 2,2	0,0-10,0
Hypoglycémies sévères (nombre d'événements sur les 6 derniers mois)	21	0,7 ± 2,6	0,0-12,0

Tableau 2 : Indications du système et modalités de prescription

	n ou N total	m ± DS ou n (%)	min – max
Mise sous pompe insulinaire			
Ancienneté (années)	21	9 ± 7	3-35
Seuil glycémique bas (mg/dl)	21	69 ± 7	60-80
Seuil glycémique haut (mg/dl)	21	239 ± 16	200-250
Indication du capteur			
HbA1c ≥ 7,5%	21	12 (57%)	
HbA1c ≥ 7,5% + hypos répétées		6 (29%)	
HbA1C ≥ 7,5% + hypos sévères		1 (5%)	
Hypos répétées + hypos sévères		2 (10%)	
Protocole insulinaire (UI/j)			
Débit basal	21	23,5 ± 10,6	3,6-45,8
Bolus	21	22,9 ± 15,2	4,8-62,5
Dose totale	21	46,4 ± 22,7	13,5-108,3

2) Design de l'étude et méthodologie

Tous les patients ont été équipés avec la pompe Minimed™640G (Medtronic®), au minimum 1 mois avant l'inclusion. Nous avons utilisé des capteurs de MCG de type Enlite® (Medtronic®), couplés à un transmetteur Guardian™2 Link (Medtronic®). Trois visites ont été effectuées au cours de l'étude : inclusion en hospitalisation de jour (HDJ), une consultation médicale de suivi à 3 mois (M3) et une visite finale en HDJ à 6 mois (M6).

A l'inclusion, les patients ont bénéficié :

- d'une éducation thérapeutique spécifique quant à l'utilisation du système (spécificités de la pompe et gestion des capteurs avec modalités de changement, interprétation des tendances glycémiques et conduites à tenir). Des seuils glycémiques personnalisés ont été définis de la façon suivante : entre 60 et 80 mg/dL pour le **seuil glycémique bas**, et entre 220 et 250 mg/dL pour le **seuil glycémique haut** (cf. tableau 1).
- d'un dosage d'HbA1c, d'un examen du fond d'œil par rétinophotographie et d'une évaluation de la composition corporelle par DEXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*).

Nous avons dosé l'HbA1c à l'inclusion, à M3 et M6, conformément aux recommandations actuelles de suivi des patients diabétiques.

Nous avons évalué le nombre d'hypoglycémies symptomatiques en moyenne par semaine ainsi que le nombre d'hypoglycémies sévères en moyenne sur les 6 derniers mois, de façon déclarative à l'interrogatoire du patient.

Les données de la pompe et du capteur ont été collectées à M3 et M6 à l'aide du logiciel Carelink Pro® (Medtronic®, Minimed, Inc., Northridge, CA). A partir des relevés obtenus, nous avons recueilli le nombre d'« arrêts hypo », « arrêts avant-hypo », l'HbA1c estimée par le capteur, le nombre de passage en-dessous du seuil bas et au-dessus du seuil haut.

L'observance a été définie par la durée réelle de port du capteur exprimée en nombre de jours où le capteur a été effectivement porté, rapporté à la durée totale d'analyse. D'après l'étude SWITH (8), la MCG est efficace si le patient porte le capteur plus de 50 à 70% du temps. Nous avons donc retenu ce seuil et demandé au patient de porter le capteur au moins 70% du temps.

Les examens du fond d'œil (FO) ont été réalisés par rétinophotographie, analysée par nos confrères Ophtalmologistes au moment de l'inclusion et à M6.

Concernant la composition corporelle, la masse maigre et la masse grasse ont été évaluées par DEXA avant et après 6 mois d'intervention.

Concernant nos scores de qualité de vie, les questionnaires TRIMD et TRIMD-D ont été développés afin d'apprécier de façon globale l'impact du traitement du diabète sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (9,10). Le questionnaire TRIMD comporte 28 items explorant 5 domaines : le poids du traitement, la vie quotidienne, la gestion du diabète, l'observance au traitement et l'état psychologique. Le questionnaire TRIMD-Device explore quant à lui les aspects techniques avec ses 8 items explorant le fonctionnement du système et la gêne occasionnée. A titre d'exemple, le patient doit évaluer la facilité d'utilisation du système sur une échelle de 1 à 5 allant de « pas du tout satisfait » à « extrêmement satisfait ». Concernant la gêne occasionnée, l'échelle va également de 1 à 5, allant de « pas du tout gêné » à « extrêmement gêné ». Ceci impose un codage inversé lors du calcul du score pour certains items. En résumé, plus le score obtenu est élevé, meilleur est l'état de santé et moins l'impact du traitement est négatif, aussi bien pour chaque domaine particulier que pour le score total.

Pour l'ensemble de nos données, nous avons décrit l'évolution des paramètres, en comparant les critères entre l'inclusion et après 6 mois d'intervention.

3) Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS R9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de significativité bilatéral a été fixé à $p < 0,05$. Les données ont été décrites en effectif, moyenne et déviation standard ($m \pm DS$) ou pourcentage selon le cas. Les comparaisons intra-sujets ont été effectuées à l'aide du test non-paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées.

Résultats

1) Objectif principal : évolution du taux d'HbA1c et incidence des hypoglycémies

Dix-neuf patients ont été inclus dans l'analyse définitive de notre étude : deux patientes furent exclues de l'étude après inclusion initiale en raison de la survenue d'une grossesse et d'une récurrence d'hyperthyroïdie sur maladie de Basedow, en cours de protocole.

Au terme des 6 mois, nous avons observé une réduction significative des hypoglycémies symptomatiques ($p = 0,001$). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté durant les 6 mois d'étude. Nous n'avons pas trouvé de variation significative du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la visite finale à 6 mois ($-0,1 \pm 0,7\%$, $p = 0,35$).

Nos résultats n'ont pas montré d'hospitalisation ni pour hypoglycémie sévère, ni pour acidocétose pendant l'étude.

Tableau 3 : Evolution du taux d'HbA1c et incidence des hypoglycémies

	n ou N total	Visite V1 (inclusion)	Visite V3 (M6)	Variation entre V1 et V3	p- value*
HbA1c	19	$8,1 \pm 0,9$	$8,0 \pm 0,5$	$-0,1 \pm 0,7$	0,35
Hypoglycémies symptomatiques (nombre d'événements/semaine)	19	$2,9 \pm 2,2$	$1,4 \pm 1,7$	$-1,5 \pm 1,6$	0,001
Hypoglycémies sévères (nombre d'événements/6 mois)	19	$0,7 \pm 2,7$	0 ± 0	$-0,7 \pm 2,7$	0,50

* probabilité du test non-paramétrique de Wilcoxon sur séries appariées

2) Critères secondaires d'évaluation

a) Incidence des arrêts « hypo » et arrêts « avant hypo »

Tableau 4 : Incidence des arrêts de la pompe.

Arrêts de la pompe	n ou N total	m ± DS ou n (%)	min - max	p-value*
« Arrêts hypo » **				
- Période P1 (0-12 semaines)	19	0,0 ± 0,1	0,0-0,3	0,38
- Période P2 (12-24 semaines)	19	0,1 ± 0,1	0,0-0,4	
- Variation entre P1 et P2	19	0,0 ± 0,1	-0,2-0,3	
« Arrêts avant hypo » **				
- Période P1 (0-12 semaines)	19	1,6 ± 0,7	0,0-2,7	0,44
- Période P2 (12-24 semaines)	19	1,5 ± 0,9	0,0-3,2	
- Variation entre P1 et P2	19	-0,1 ± 0,7	-0,9-1,6	

* probabilité du test non-paramétrique de Wilcoxon sur séries appariées / ** seuil bas fixé individuellement

b) Description des données capteur

Tableau 5 : Données capteur

	n ou N total	m ± DS ou n (%)	min - max	p- value*
Excursions glycémiques (AUC)				
<u>Hypo (nombre/j) < 80 mg/dl</u>				
Période P1 (0-12 semaines)	19	0,3 ± 0,2	0,0-1,0	0,21
Période P2 (12-24 semaines)	19	0,4 ± 0,3	0,0-0,9	
Variation entre P1 et P2	19	0,1 ± 0,2	-0,2-0,6	
<u>Hyper (nombre/j) > 180 mg/dl</u>				
Période P1 (0-12 semaines)	19	22,6 ± 9,1	8,9-39,0	0,26
Période P2 (12-24 semaines)	19	20,8 ± 8,4	7,1-37,4	
Variation entre P1 et P2	19	-1,8 ± 6,7	-18,5-11,1	
Glycémie capteur – Moyenne (mg/dl)				
Période P1 (0-12 semaines)	18	174 ± 15	148-203	0,073
Période P2 (12-24 semaines)	18	170 ± 15	143-203	
Variation entre P1 et P2	18	-4 ± 9	-23-17	
HbA1c estimée - Moyenne (%)				
Période P1 (0-12 semaines)	17	7,7 ± 0,5	6,8-8,7	0,034
Période P2 (12-24 semaines)	17	7,5 ± 0,5	6,6-8,3	
Variation entre P1 et P2	17	-0,2 ± 0,3	-0,8-0,4	
Glycémie capillaire – Moyenne (mg/dl)				
Période P1 (0-12 semaines)	18	175 ± 17	140-201	0,18
Période P2 (12-24 semaines)	18	172 ± 19	129-209	
Variation entre P1 et P2	18	-3 ± 9	-28-8	

* probabilité du test non-paramétrique de Wilcoxon sur séries appariées

Concernant l'observance au système dans notre étude, les patients ont porté le capteur 80,2% du temps pendant les 3 premiers mois et ensuite, 77% du temps sur les 3 derniers mois.

c) Questionnaires TRIMD et TRIMD-Device

Tableau 6 : Questionnaires TRIMD et TRIMD-Device.

Variation des scores entre V3 et V1	m ± DS (%)	p-value *
Score TRIMD		
- Poids du traitement	16.2 ± 26.5	0.030
- Vie quotidienne	34.1 ± 71.4	0.011
- Gestion du diabète	51.7 ± 90.2	0.006
- Observance au traitement	14.8 ± 44.5	0.21
- Etat psychologique	9.2 ± 32.8	0.58
- Score total	16.9 ± 22.2	0.006
Score TRIMD-Device		
- Fonctionnement du système	12.1 ± 17.6	0.007
- Gêne occasionnée	11.0 ± 31.8	0.12
- Score total	11.2 ± 17.4	0.013

** probabilité du test non-paramétrique de Wilcoxon sur séries appariées*

D'après les scores obtenus sur nos questionnaires, nous constatons un impact positif de la technique avec une amélioration globale des 2 scores.

d) Evolution du fond d'œil et des données DEXA

A l'inclusion, la plupart des patients n'avaient pas de rétinopathie (13/19, 68,4%), 5 patients avaient une rétinopathie non-proliférative et un seul patient présentait une rétinopathie proliférative. Après 6 mois d'utilisation du système, nous avons noté 3 aggravations de la rétinopathie : 2 patients ont développé une rétinopathie non-proliférative avec un taux d'HbA1c stable pour l'un et une réduction de 8,5 à 8% pour l'autre. Le troisième patient a développé une rétinopathie pré-proliférative associée à une réduction d'HbA1c de 8,7 à 7,9%.

Concernant l'évolution de la DEXA, nous n'avons pas trouvé de variation significative durant l'étude, excepté pour le rapport Tissu Adipeux Viscéral / Masse Grasse (TAV/MG).

Tableau 7 : Evolution de la composition corporelle.

	n ou N total	m $\pm$ DS ou n(%)	min – max	p- value*
Poids (kg)				
- Visite V1 (initiale)	19	76,5 $\pm$ 17,9	43,7-101,7	
- Visite V3 (semaine 24)	19	77,3 $\pm$ 17,5	44,3-100,2	
- Variation entre V1 et V3	19	0,8 $\pm$ 2,0	-2,6-5,8	0,089
IMC (kg/m²)				
- Visite V1 (initiale)	19	25,9 $\pm$ 5,0	18,2-34,4	
- Visite V3 (semaine 24)	19	26,2 $\pm$ 4,9	18,4-35,4	
- Variation entre V1 et V3	19	0,3 $\pm$ 0,7	-0,9-1,7	0,095
Masse grasse (%)				
- Visite V1 (initiale)	19	29,8 $\pm$ 9,8	13,0-50,6	
- Visite V3 (semaine 24)	19	30,3 $\pm$ 9,3	14,0-49,0	
- Variation entre V1 et V3	19	0,4 $\pm$ 1,7	-2,9-4,5	0,34
Masse maigre (%)				
- Visite V1 (initiale)	19	67,5 $\pm$ 9,2	47,9-83,4	
- Visite V3 (semaine 24)	19	67,2 $\pm$ 8,7	49,4-82,4	
- Variation entre V1 et V3	19	-0,4 $\pm$ 1,6	-4,1-2,7	0,33
Tissu adipeux viscéral (TAV)				
- Volume (l)				
- Visite V1 (initiale)	19	1,33 $\pm$ 1,26	0,03-3,68	
- Visite V3 (semaine 24)	19	1,30 $\pm$ 1,23	0,00-3,63	
- Variation entre V1 et V3	19	-0,04 $\pm$ 0,17	-0,29-0,49	0,17
- Masse (kg)				
- Visite V1 (initiale)	19	1,26 $\pm$ 1,19	0,02-3,48	
- Visite V3 (semaine 24)	19	1,22 $\pm$ 1,16	0,00-3,42	
- Variation entre V1 et V3	19	-0,03 $\pm$ 0,16	-0,28-0,46	0,17
- Rapport TAV/MG (kg)				
- Visite V1 (initiale)	19	4,35 $\pm$ 3,22	0,20-9,29	
- Visite V3 (semaine 24)	19	4,17 $\pm$ 3,16	0,00-8,95	
- Variation entre V1 et V3	19	-0,18 $\pm$ 0,50	-0,77-1,18	0,036

* probabilité du test non-paramétrique de Wilcoxon sur séries appariées.

Discussion

La Mesure Continue du Glucose (MCG) constitue désormais un outil incontournable pour optimiser le contrôle glycémique du patient DT1. De surcroît, son utilisation combinée à une pompe à insuline s'est soldée par les résultats les plus encourageants en terme de réduction d'HbA1c (11), de réduction des hypoglycémies notamment sévères (12,13) et du temps passé en hypoglycémie (8,14).

L'étude ASPIRE publiée en 2013 par *Bergenstal et al.* (13) avait montré l'efficacité de la fonction suspension d'insuline en cas d'hypoglycémie, développée dans la pompe PARADIGM VEO. Au cours des 3 mois de l'étude, l'HbA1c était restée stable de l'ordre de 7,2%, avec une diminution extrêmement significative du temps passé en hypoglycémie notamment la nuit. Quatre hypoglycémies sévères étaient survenues dans le groupe contrôle qui ne disposait pas de la fonction suspension d'insuline.

Le système SmartGuard™ représente le premier système commercialisé capable d'interrompre de façon anticipée la diffusion d'insuline en cas d'hypoglycémie à venir et d'assurer une reprise du débit basal dès normalisation glycémique.

Chez le patient DT1, notre étude suggère que le système SmartGuard™ réduit le risque hypoglycémique, l'incidence des hypoglycémies sévères, sans modification notable de l'HbA1c, comme préalablement observé dans l'étude de *Choudhary et al.* (4).

En parallèle, aucune prise de poids significative n'est observée chez nos patients bien que le rapport TAV/MG suggère une redistribution des acides gras vers la périphérie. Des études à plus large échelle semblent nécessaires pour confirmer l'impact au long cours du système SmartGuard™ sur la composition corporelle des patients.

Concernant la qualité de vie, l'interprétation des scores TRIMD et TRIMD-Device est en faveur d'un meilleur état de santé des patients.

Un autre point important à souligner est la nécessité d'une éducation thérapeutique spécifique et un accompagnement des patients. Dans notre étude, les patients ont bénéficié d'un entretien infirmier au moment de l'inclusion afin de leur apprendre comment utiliser le capteur de MCG et surtout comment interpréter les données fournies. Comme l'a montré l'étude Capteurs EVADIAC (11), avoir bénéficié d'une éducation thérapeutique optimale permet un gain maximal d'HbA1c.

L'observance et donc la durée de port du capteur est un autre élément clé de la réussite, comme l'a montré l'équipe de *Battelino et al.* (8), et nos patients ont d'ailleurs porté le capteur plus de 70% du temps en moyenne.

Bien qu'encourageants, nos résultats concernent un faible échantillon de patients évalués sur une période courte, deux paramètres du protocole directement en rapport avec l'absence de remboursement du dispositif. A cet égard, le système MiniMed™640G a récemment fait l'objet d'un avis favorable de la CNEDiMTS (Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux) et son évaluation par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) est en cours.

Sur le plan médico-économique, toute nouvelle stratégie thérapeutique impose d'analyser la différence de coût, et la différence d'efficacité avec un calcul du différentiel par rapport à une stratégie de référence. L'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) est un outil statistique permettant d'analyser cette différence.

$$ICER = \frac{C1 - C0}{E1 - E0}$$

Où C1 et E1 représentent le coût et l'effet dans le groupe d'intervention et où C0 et E0 représentent le coût et l'effet dans le groupe contrôle.

Ce rapport est utilisé dans l'analyse coût-efficacité d'une intervention de santé.

Dans notre cas, les coûts sont exprimés en unités monétaires et les effets en année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) gagnée.

L'ICER est comparé à un seuil de rentabilité établi par les autorités compétentes. Ce seuil exprime la propension à payer par année de vie ajustée sur la qualité de vie gagnée (*willingness-to-pay threshold per QALY gained*).

Pour une stratégie thérapeutique donnée, si l'ICER est au-dessus de ce seuil, il sera considéré comme trop cher, alors que si l'ICER se situe en-dessous du seuil, l'intervention peut être jugée comme rentable.

Une étude française parue en 2016 (15) a permis de montrer que le système « pompe + MCG + algorithme de gestion de l'hypo » était particulièrement intéressant pour les patients présentant des hypoglycémies fréquentes ou sévères (ICER = 22 005 euros *per QALY gained*, pour un seuil de rentabilité établi à 30 000 euros *per QALY gained*). A notre connaissance, le système MiniMed™640G n'a pas fait l'objet d'une analyse médico-économique spécifique et

il serait donc intéressant de compléter les résultats de notre étude par un calcul de l'ICER de cette technique en utilisant le CORE Diabetes Model (16,17).

En conclusion, le système SmartGuard™ intégré à la pompe MiniMed™640G représente une étape importante dans l'élaboration des systèmes en boucle fermée, et *in fine* vers le pancréas artificiel. D'autres protocoles de recherche sont en cours pour gérer le versant hyperglycémique avec une adaptation des débits d'insuline, notamment l'étude DIABELOOP (18). Cependant, dans l'attente de ces outils, un accès facilité à la MCG en temps réel pour les patients diabétiques de type 1 serait une avancée majeure.

Remerciements

Cette étude a bénéficié du soutien financier de Medtronic® et également d'une bourse de recherche du conseil scientifique de l'association ARAIRLOR. Nous remercions également le laboratoire Novo Nordisk® pour nous avoir fourni les questionnaires de qualité de vie.

Conflits d'intérêts

L.L. ne déclare aucun conflit d'intérêt.

B.G. participe à des études cliniques de phase II, III et IV, co-financement à des projets de recherche, subventions de recherche clinique, pour les laboratoires : Medtronic, Lilly, Sanofi Aventis, Abbott, Novo Nordisk, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, GSK, BMS company, Vitalaire, Dinno Santé, MENARINI diagnostics.

Références bibliographiques de l'article

1. Benhamou P-Y, Catargi B, Delenne B, Guerci B, Hanaire H, Jeandidier N, et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab.* 2012 Jul;38 Suppl 4:S67–83.
2. 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.
3. Picard S, Hanaire H, Baillot-Rudoni S, Gilbert-Bonnemaison E, Not D, Reznik Y, et al. Evaluation of the Adherence to Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Pump Therapy: The SENLOCOR Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Mar;18(3):127–35.
4. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther.* 2016 May;18(5):288–91.
5. Abraham MB, Nicholas JA, Ly TT, Roby HC, Paramalingam N, Fairchild J, et al. Safety and efficacy of the predictive low glucose management system in the prevention of hypoglycaemia: protocol for randomised controlled home trial to evaluate the Suspend before low function. *BMJ Open.* 2016;6(4):e011589.
6. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth S, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009 Jul 27;169(14):1307–16.
7. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997 Feb;46(2):271–86.
8. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012 Dec;55(12):3155–62.
9. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:83.

10. Brod M, Christensen T, Hammer M, Busk AK, Bushnell DM. Examining the ability to detect change using the TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device measures. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2011 Nov;20(9):1513–8.
11. Riveline J-P, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, 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 May;35(5):965–71.
12. Klonoff DC, Bergenstal RM, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Jul;7(4):1005–10.
13. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):224–32.
14. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):795–800.
15. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, Payet V, de Portu S, Papo N, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Feb;18(2):75–84.
16. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004 Aug;20 Suppl 1:S27–40.
17. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. 2004 Aug;20 Suppl 1:S5–26.
18. Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, Melki V, Franc S, Antonakios M, et al. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Nov;8(6):1177–84.

Annexe 1 : Questionnaire TRIMD

Page:	Trial ID:	Visit:	Subj. No: _ _ _ _ _	Date: (dd/mon/yyyy) _ _ I _ _ I _ _ _ _
-------	-----------	--------	------------------------	--

Treatment Related Impact Measure – Diabetes (TRIM-D)

Les questions suivantes portent sur le **MÉDICAMENT que vous prenez pour votre diabète**.
Si vous prenez plusieurs médicaments pour votre diabète, ou que vous prenez d'autres médicaments pour d'autres problèmes de santé, ne prenez en compte que votre MÉDICAMENT en répondant aux questions ci-dessous.

Entourez la réponse qui correspond le mieux à votre impression par rapport au MÉDICAMENT au cours des **DEUX DERNIÈRES SEMAINES**. N'entourez qu'un seul chiffre par question.
N'oubliez pas qu'il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses aux questions.

1. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) ou insatisfait(e) de :	<i>Pas du tout satisfait(e)</i>	<i>Peu satisfait(e)</i>	<i>Moyennement satisfait(e)</i>	<i>Très satisfait(e)</i>	<i>Extrêmement satisfait(e)</i>
a. La facilité d'utilisation et la commodité de votre médicament	1	2	3	4	5
2. Trouvez-vous les aspects suivants pratiques ou peu pratiques :	<i>Pas du tout pratique</i>	<i>Peu pratique</i>	<i>Moyennement pratique</i>	<i>Très pratique</i>	<i>Extrêmement pratique</i>
a. Transport du médicament et du matériel avec vous	1	2	3	4	5
b. Rangement du médicament	1	2	3	4	5
c. Prise du médicament au bon moment	1	2	3	4	5
d. Préparation du médicament avant utilisation	1	2	3	4	5
e. Surveillance de votre glycémie aussi souvent que nécessaire	1	2	3	4	5
3. La prise de votre MÉDICAMENT vous gêne-t-elle dans :	<i>Jamais / Presque jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Quelquefois</i>	<i>Souvent</i>	<i>Presque toujours / Toujours</i>
a. La planification des repas	1	2	3	4	5
b. Vos activités sociales	1	2	3	4	5

TRIM-D © Novo Nordisk, November 2008
French (France)

TRIM-D - France/French - Version of 04 Nov 08 - Mapi Research Institute.
ID4889 / TRIM-D_AU1.0_fre-FR.doc

Page:	Trial ID:	Visit:	Subj. No: _____	Date: (dd/mon/yyyy) __/__/____
-------	-----------	--------	--------------------	-----------------------------------

4. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) ou insatisfait(e) de la capacité de votre MÉDICAMENT à :	<i>Pas du tout satisfait(e)</i>	<i>Peu satisfait(e)</i>	<i>Moyennement satisfait(e)</i>	<i>Très satisfait(e)</i>	<i>Extrêmement satisfait(e)</i>
a. Vous aider à contrôler votre diabète	1	2	3	4	5
b. Vous aider à éviter les épisodes d'hyperglycémie	1	2	3	4	5
c. Vous aider à éviter les épisodes d'hypoglycémie	1	2	3	4	5
d. Vous aider à contrôler votre poids	1	2	3	4	5
e. Vous aider à éviter de vous sentir fatigué(e) ou de manquer d'énergie	1	2	3	4	5
5. À cause de votre MÉDICAMENT, vous arrive-t-il de :	<i>Jamais / Presque jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Quelquefois</i>	<i>Souvent</i>	<i>Presque toujours / Toujours</i>
a. Devoir limiter vos activités quotidiennes	1	2	3	4	5
b. Faire moins de choses que vous ne voudriez	1	2	3	4	5
c. Sentir des tensions dans vos relations avec vos amis ou votre famille.....	1	2	3	4	5
6. En pensant à votre MÉDICAMENT, vous arrive-t-il de :	<i>Jamais / Presque jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Quelquefois</i>	<i>Souvent</i>	<i>Presque toujours / Toujours</i>
a. Oublier de prendre une dose	1	2	3	4	5
b. Retarder ou remettre à plus tard la prise de votre médicament	1	2	3	4	5
c. Ne pas respecter l'horaire de prise	1	2	3	4	5
d. Vous sentir gêné(e) ou mal à l'aise lorsque vous prenez votre médicament ...	1	2	3	4	5
e. Être inquiet(ète) parce que vous avez oublié de prendre ou que vous n'avez pas pris votre dernière dose de médicament	1	2	3	4	5

TRIM-D © Novo Nordisk, November 2008
French (France)

TRIM-D - France/French - Version of 04 Nov 08 - Mapi Research Institute.
ID4889 / TRIM-D_AU1.0_fre-FR.doc

Page:	Trial ID:	Visit:	Subj. No: _ _ _ _ _	Date: (dd/mon/yyyy) _ _ I _ _ I _ _ _ _
-------	-----------	--------	------------------------	--

7. Lorsque je prends mon MÉDICAMENT pour le diabète, je me sens :	<i>Jamais / Presque jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Quelquefois</i>	<i>Souvent</i>	<i>Presque toujours / Toujours</i>
a. Déprimé(e).....	1	2	3	4	5
b. Inquiet(ète) à l'idée que le médicament ne permette pas de ralentir ou d'empêcher des complications liées à mon diabète	1	2	3	4	5
c. Nerveux(se) ou anxieux(se)	1	2	3	4	5
d. Inquiet(ète) par rapport à ma glycémie ...	1	2	3	4	5
e. En mauvaise santé.....	1	2	3	4	5
f. En colère	1	2	3	4	5
g. Inquiet(ète) des effets secondaires possibles du médicament	1	2	3	4	5

Merci !

TRIM-D © Novo Nordisk, November 2008
French (France)

TRIM-D - France/French - Version of 04 Nov 08 - Mapi Research Institute.
ID4889 / TRIM-D_AU1.0_fre-FR.doc

Annexe 2 : Questionnaire TRIMD-Device

Page:	Trial ID:	Visit:	Subj. No: _ _ _ _ _	Date:(dd/mon/yyyy) _ _ _ I _ _ _ I _ _ _ _
-------	-----------	--------	------------------------	---

Treatment Related Impact Measure – Diabetes Device (TRIM-D Device)

Les questions suivantes portent sur le dispositif que vous utilisez pour prendre votre médicament pour le diabète. Ce dispositif correspond au mode d'administration du médicament que vous utilisez (par exemple inhalateur, stylo injecteur, pompe ou seringue).

Entourez la réponse qui correspond le mieux à votre impression par rapport au **DISPOSITIF** d'administration de votre médicament pour le diabète au cours des **DEUX DERNIÈRES SEMAINES**. N'entourez qu'un seul chiffre par question. N'oubliez pas qu'il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses aux questions.

1. Trouvez-vous facile de :	<i>Pas du tout facile</i>	<i>Peu facile</i>	<i>Moyennement facile</i>	<i>Très facile</i>	<i>Extrêmement facile</i>
a. Apprendre à vous servir du dispositif	1	2	3	4	5
b. Garder le dispositif en bon état de fonctionnement	1	2	3	4	5
c. Modifier légèrement la quantité de médicament délivrée	1	2	3	4	5

2. Dans quelle mesure êtes-vous gêné(e) par les aspects suivants :	<i>Pas du tout gêné(e)</i>	<i>Un peu gêné(e)</i>	<i>Moyennement gêné(e)</i>	<i>Très gêné(e)</i>	<i>Extrêmement gêné(e)</i>
a. Taille du dispositif	1	2	3	4	5
b. Gêne physique liée à l'utilisation du dispositif	1	2	3	4	5
c. Utilisation du dispositif en public	1	2	3	4	5

3. Dans quelle mesure êtes-vous sûr(e) que :	<i>Pas du tout sûr(e)</i>	<i>Peu sûr(e)</i>	<i>Moyennement sûr(e)</i>	<i>Très sûr(e)</i>	<i>Absolument sûr(e)</i>
a. Votre dispositif vous délivre la dose appropriée et complète de médicament...	1	2	3	4	5
b. Vous utilisez correctement le dispositif...	1	2	3	4	5

Merci !

TRIM-D Device © Novo Nordisk, November 2008
French (France)

TRIM-D Device - France/French - Version of 04 Nov 08 - Mapi Research Institute.
ID4889 / TRIM-D_Device_AU1.0_fre-FR.doc

Discussion - Conclusion

1) En terme d'HbA1c

Nous n'avons pas constaté de variation significative du taux d'HbA1c sur la période des 6 mois de l'étude. De façon plus précise, nous avons observé une baisse moyenne de $0,2 \pm 0,6 \%$ du taux d'HbA1c sur la période des 3 premiers mois d'utilisation du système. Malheureusement, la variation finale entre V1 et V3 était encore moindre ($-0,1 \pm 0,7 \%$). Ceci peut être expliqué par le fait que la fonction primaire du système SmartGuard™ est de prévenir le risque hypoglycémique, on peut parler d'« *hypo-minimizer* ». A l'inverse, il n'y a pas d'adaptation du débit d'insuline en cas d'hyperglycémie et de franchissement du seuil hyperglycémique prédéfini. Le patient est toutefois averti par une alarme.

Par ailleurs, du fait de la réduction du nombre d'hypoglycémies, il est logique que l'HbA1c ne diminue pas (baisse artificielle du taux initial du fait des hypoglycémies fréquentes).

Dans le cadre de l'éducation thérapeutique, et notamment pour l'apprentissage de l'utilisation du système, les patients ont bénéficié d'une éducation spécifique quant aux fonctionnalités du capteur, aux modalités de mise en place, la fréquence des changements de capteurs... Les entretiens infirmiers ont duré de 90 à 240 minutes avec une moyenne de 130 minutes lors de la première hospitalisation de jour.

Comme l'a montrée l'étude SENLOCOR (43), l'éducation thérapeutique au sein d'une équipe pluridisciplinaire permet d'améliorer le contrôle métabolique et également l'adhérence au traitement.

Nous avons élaboré plusieurs algorithmes d'interprétation des tendances glycémiques émises par la pompe, selon la valeur de glycémie et sa position par rapport à l'objectif.

1. Lorsque la glycémie est en-dessous de l'objectif :

EN DESSOUS DE L'OBJECTIF		
	Avant repas <80	Après repas ou au coucher <140
↑↑↑	1. Vérifier dans 15 min 2. Vérifier la ligne de perfusion de la pompe 3. Resucrage si hypoglycémie persiste ou repas immédiat	
↑↑	1. Vérifier dans 15 min 2. Resucrage si l'hypoglycémie persiste ou repas immédiat	
↑	1. Repas ou Resucrage 2. Vérifier dans 15 min	
Pas de flèche	1. Repas ou Resucrage ± Basal temporaire 2. Vérifier dans 10-15 min	
↓	1. Repas ou resucrage ± Basal temporaire : diminution de 80% pendant 1 heure 2. Vérifier dans 15 min	
↓↓	1. Repas ou resucrage ± Basal temporaire diminution de 80% pendant 1h 2. Vérifier dans 15 min	
↓↓↓	1. Repas ou resucrage ± arrêt pompe pendant 1 heure 2. Vérifier dans 15 min	1. Resucrage ± Basal temporaire : diminution de 80% pendant 1h 2. Vérifier dans 15 min

2. Lorsque la glycémie est à l'objectif :

A L'OBJECTIF		
	Avant repas : 80 à 140 Après repas ou au coucher : 140 à 180	
↑↑↑	1. Vérifier dans 1 h 2. Faire un bolus de correction si le bolus du repas fait > à 2H	
↑↑	1. Vérifier dans 1 h 2. Vérifier si le bolus précédent a été fait	
↑	Pas d'action	
Pas de flèche	Pas d'action	
↓	Pas d'action Repas habituel si applicable Vérifier dans 1h	
↓↓	1. Vérifier la prise de repas ou collation 20 g de glucides 2. Basal temporaire : diminution de 80% pendant 1 heure (à considérer si en post prandial) 3. Vérifier dans 30 min	
↓↓↓	1. Vérifier la prise de repas ou collation 20 g de glucides 2. Basal temporaire : diminution de 80% pendant 1 heure 3. Vérifier dans 30 min	

3. Lorsque la glycémie est au-dessus de l'objectif :

AU DESSUS DE L'OBJECTIF	
	Avant repas >140
	2 heures après repas ou au coucher >180
↑↑↑	1. ± Rechercher l'acétone si >250 2. Bolus de correction recommandé 3. Vérifier dans 1-2h
↑↑	1. ± Rechercher l'acétone si >250 2. Bolus de correction recommandé 3. Vérifier dans 1-2h
↑	1. ± Rechercher l'acétone si >2,50 2. Bolus de correction recommandé 3. Vérifier dans 1-2h
Pas de flèche	1. Bolus de correction UNIQUEMENT si validation glycémie capillaire 2. Vérifier dans 1 h
↓	Vérifier dans 1h
↓↓	Vérifier dans 1h
↓↓↓	Vérifier dans 1h

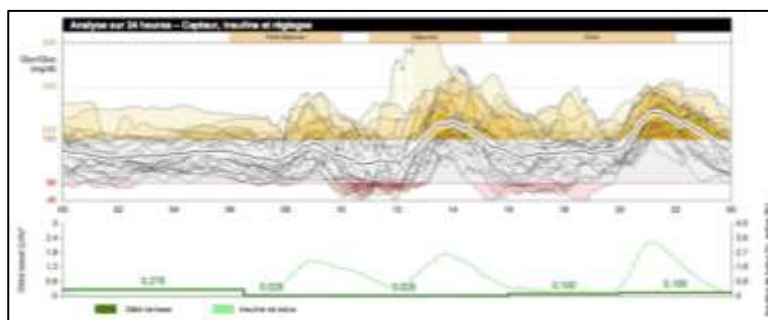
A notre connaissance, il n'existait pas d'algorithme de ce type, en lien avec le système MiniMed™640G. Nous attendions une modification des comportements avec une attitude plus active dans l'adaptation des débits, notamment sur le versant hyperglycémique qui n'est pas géré par la pompe. Malheureusement, à quelques exceptions près, les patients ont très peu utilisé ces algorithmes d'adaptation. Le système était plutôt considéré par les patients comme une sécurité et un confort de vie, de par la prévention du risque hypoglycémique, plutôt qu'un outil d'amélioration du contrôle métabolique.

2) En terme de réduction des hypoglycémies et des hypoglycémies sévères

Nous avons obtenu des résultats très positifs sur la fréquence des hypoglycémies avec une réduction significative du nombre d'hypoglycémies symptomatiques par semaine ($-1,5 \pm 1,6$, $p = 0,001$) ainsi que du nombre d'hypoglycémies sévères ($-0,7 \pm 2,7$, $p = 0,50$).

Nous n'avons constaté aucun épisode d'hypoglycémie sévère, ni d'acidocétose durant les 6 mois de l'étude. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude *Ly et al.* (44) parue en 2012 avec l'utilisation de la pompe Paradigm Veo™.

A ce sujet, nous prendrons l'exemple d'une patiente de 34 ans, qui déclarait 12 hypoglycémies sévères dans les 6 mois précédents l'inclusion dans le protocole. Durant les 6 mois d'utilisation du système, elle n'a présenté aucune hypoglycémie sévère, avec une fréquence d'hypoglycémies symptomatiques restant stables à 1 épisode par semaine en moyenne.



Résultats	
Âge	34 ans
Sexe	F
Statut marital	Marié
Statut professionnel	Libre
Statut scolaire	Non
Tendances hypoglycémiques 24h	
Nombre d'épisodes	12
Nombre d'épisodes sévères	0
Nombre d'épisodes symptomatiques	1
Tendances hypoglycémiques 7j	
Nombre d'épisodes	8
Nombre d'épisodes sévères	0
Nombre d'épisodes symptomatiques	1
Tendances hypoglycémiques 30j	
Nombre d'épisodes	12
Nombre d'épisodes sévères	0
Nombre d'épisodes symptomatiques	1

Relevé glycémique de cette patiente de 34 ans après 3 mois d'utilisation du système.

3) En terme d'amélioration de la qualité de vie

Nous avons eu des retours très positifs de tous les patients et l'accent était mis sur le confort de vie et la sécurité apportés par le système.

Concernant les scores de qualité de vie, les questionnaires TRIMD et TRIMD-D ont été développés afin d'apprécier de façon globale l'impact du traitement du diabète sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (45,46). Nous avons observé une amélioration significative des deux scores totaux ($+16,9 \pm 22,2$ % $p = 0,006$ pour le TRIMD, $+ 11,2 \pm 17,4$ % $p = 0,013$ pour le TRIMD-D). Dans le détail du TRIMD, l'amélioration était la plus marquée pour les domaines « gestion du diabète » et « vie quotidienne ».

Par ailleurs, les alarmes émises par la pompe ont plutôt été ressenties comme gênantes par la plupart des patients.

Néanmoins, de nombreux patients nous ont demandé des capteurs supplémentaires, considérant que la MCG leur permettait d'obtenir une amélioration de leur équilibre métabolique. A ce titre, certains patients ont pris la décision de s'équiper du système

FreeStyle Libre™, commercialisé par le laboratoire Abbott®, système de MCG qui n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale à l'heure actuelle. Nous soulignerons que ce système ne permet pas l'utilisation du système SmartGuard™.

Le système FreeStyle Libre™ vient d'obtenir récemment un avis favorable de la CNEDiMTS (cf. annexe 3), la négociation du prix de remboursement est en cours.

A titre d'illustration, nous avons choisi d'intégrer le témoignage d'un patient âgé de 35 ans, diabétique de type 1 depuis l'âge de 3 ans :

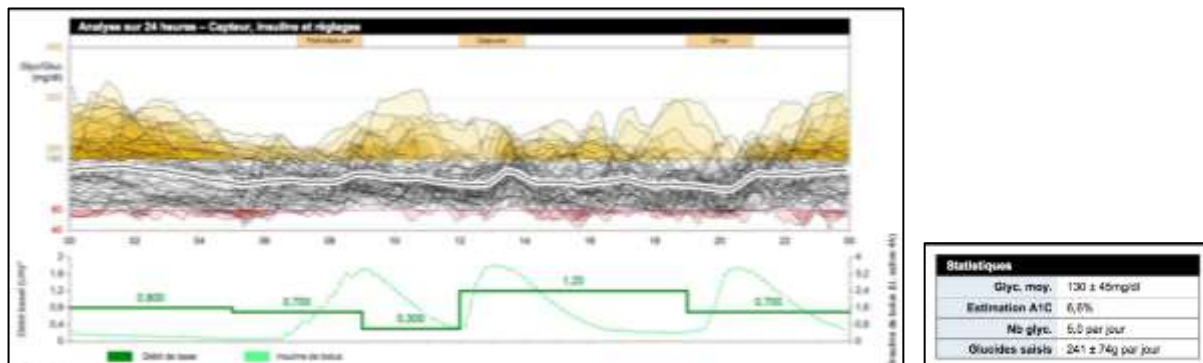
"Au début du protocole, c'était dur de porter un nouveau petit boîtier externe (capteur + transmetteur), puis très vite on oublie ce transmetteur qui au final apporte une **autre dimension à la vie de diabétique**. Habitué à la pompe depuis presque 12 ans et 33 ans de diabète, cela a **littéralement changé ma vie personnelle, et professionnelle**.

J'ai très vite apporté ma confiance au résultat indiqué tout en sachant et bien pris conscience que parfois, il y avait de gros écarts entre une glycémie capillaire et une mesure de glucose du capteur. J'ai constaté peu d'épisodes d'hypoglycémie en-dessous de 0,60 g/l. Je dirai que la **qualité de vie est supérieure**, sans avoir peur de faire des efforts physiques, ou lors de réunions et déplacements professionnels. **Le capteur me réconforte dans le ressenti de mon corps**.

Mon objectif personnel était de passer mon HbA1c sous la barre des 7,5 % avec la FIT et le protocole, contre une HbA1c entre 7,8% et 8% auparavant. L'objectif a été atteint puisque j'étais à 7,4% avec une moyenne de 3 mois hyper-satisfaisante. [...]

Que dire de cette nouvelle technologie ? Vous m'avez apporté l'espoir de voir arriver sur le marché dans un futur très proche une pompe complètement autonome. De conforter mon espoir d'avoir une meilleure qualité de vie au quotidien (périodes de stress, de maladie ou repas et plaisir de manger ce que l'on veut à tout instant en jetant un œil sur son afficheur). Et de croire en ce que je prédis depuis plus de 5 ans maintenant « que dans 10 ans, il arrive le pancréas artificiel externe ou presque ».

C'est juste dommage que la Sécurité Sociale ne rembourse pas ce type de traitement, car un bon équilibre de diabète réduit les coûts des complications de la maladie !"



Relevé glycémique de ce patient après 6 mois d'utilisation du système avec une HbA1c estimée à 6,6%.

4) Perspectives médico-économiques

L'ensemble de ces données médico-cliniques confirment l'efficacité et la sécurité des systèmes d'arrêt prédictif de diffusion d'insuline dans la gestion du risque hypoglycémique chez le patient diabétique de type 1.

Le protocole OMEGA fera prochainement l'objet d'une analyse médico-économique, utilisant le *CORE Diabetes Model* avec calcul de l'index ICER. Cette analyse complémentaire permettra d'apporter des éléments prédictifs afin de voir si le système est économiquement rentable et s'il permet en outre, une réduction du développement des complications chroniques à long terme.

Ouverture – Perspective d'évolution

L'insulinothérapie par pompe a connu des progrès considérables au cours des trente dernières années, permettant un meilleur contrôle métabolique et une réduction du risque hypoglycémique, en comparaison aux schémas en multi-injections.

Il y a 10 ans, en 2006, *Gary Steil et al.* publiaient dans *Diabetes* (47) le premier essai de faisabilité d'une insulinothérapie en boucle fermée au moyen d'une pompe à insuline portable, d'un système de MCG sous-cutanée et d'un algorithme géré par un ordinateur portable : le développement du pancréas artificiel était lancé.

Nous disposons désormais de pompes et de systèmes de Mesure Continue du Glucose, dont les composantes sont de plus en plus performantes.

L'évolution technologique a mené ensuite à la création de systèmes couplant « pompe + capteur de MCG » avec la possibilité d'un arrêt de la pompe en cas de survenue d'une hypoglycémie (système Paradigm Veo™). Désormais, nous disposons d'un système permettant d'anticiper le risque et d'arrêter la pompe avant la survenue de l'hypoglycémie (système SmartGuard™, MiniMed™640G).

Nous pouvons considérer que la prochaine étape vers l'aboutissement du pancréas artificiel réside dans la gestion du versant hyperglycémique avec l'adaptation du débit insulinaire de façon autonome par la pompe en réponse à une augmentation de la glycémie, notamment en périodes prandiale et post-prandiale.

En 2011, *Elleri et al.* ont publié une revue de la littérature concernant l'évaluation des systèmes en « boucle fermée » (48). Les bénéfices du système sont population-dépendants ; par exemple, les patients motivés et compliants bénéficient d'une réduction du risque hypoglycémique et à l'inverse les patients peu compliants, notamment les adolescents gagneront en terme de contrôle glycémique. Les repas et l'activité physique peuvent être renseignés dans l'interface. D'autres modèles sont également à l'étude : les « boucles totalement fermées » où les repas et l'exercice physique ne sont pas renseignés, et l'insuline est délivrée en totale autonomie uniquement sur les données enregistrées par le capteur. L'administration parallèle de glucagon est également à l'étude pour contrebalancer l'effet

des bolus insuliniques ou retarder l'absorption de l'insuline, mais le bénéfice en termes de réduction de risque hypoglycémique est à mettre en balance avec la complexité du système. De nombreux travaux sont en cours dans le développement de l'insulinothérapie en « boucle fermée ». A ce sujet, nous citerons le protocole DIABELOOP (49) actuellement en cours, qui étudie un nouveau « trio » : une pompe externe, un capteur de mesure continue du glucose et un Smartphone dans lequel est implanté un algorithme d'adaptation. En période prandiale, le patient renseigne via l'interface du Smartphone, la quantité de glucides qu'il va consommer et valide le bolus proposé par l'algorithme. En période post-prandiale, les adaptations de débits sont réalisées automatiquement tant sur le versant hypoglycémique avec prévention du risque hypoglycémique et d'hypoglycémie sévère, que sur le versant hyperglycémique.

En conclusion, nous constatons des avancées majeures dans la prise en charge du patient diabétique de type 1 grâce aux nouvelles technologies. L'évolution engagée ne s'arrêtera pas là et il y a encore de nombreuses pistes de recherche à explorer dans les années à venir. Nous pourrions citer à ce sujet l'élaboration d'un pancréas artificiel totalement implantable utilisant une pompe implantée et une diffusion intra-péritonéale de l'insuline, reliées à un capteur de MCG intra-corporel. Et comme l'a dit le Professeur Éric Renard dans son article sur le pancréas artificiel paru en Septembre 2016 dans « Diabète et Obésité » : « Il n'est donc pas irréaliste de penser que dans 10 ans le traitement de référence du diabète de type 1 dès son diagnostic sera un pancréas artificiel « tout-en-un », miniaturisé, portable voire implantable ! »

Bibliographie de la thèse

1. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 23 avr 2010;32(4):457-67.
2. User S. IDF diabetes atlas - Across the globe [Internet]. [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
3. Institut de veille sanitaire (France). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):977-86.
5. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Leroy R, Loeuille GA, et al. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. *Diabetes Metab*. févr 2010;36(1):79-85.
6. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. avr 2003;26(4):1079-87.
7. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 2008;25(7):765-74.
8. Guerci B, Böhme P, Halter C, Bourgeois C. Capteurs de glucose et mesure continue du glucose: Glucose sensor and continuous glucose measurement. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2010;4(2):157-68.
9. Riveline J-P. Is continuous glucose monitoring (CGM) for everyone? To whom should CGM be prescribed and how? *Diabetes Metab*. déc 2011;37 Suppl 4:S80-4.
10. Lecomte P, Romon I, Fosse S, Simon D, Fagot-Campagna A. Self-monitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France: the Entred study 2001. *Diabetes Metab*. juin 2008;34(3):219-26.
11. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. 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.

12. Riveline J-P, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, 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*. mai 2012;35(5):965-71.
13. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 22 juill 2010;363(4):311-20.
14. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2009;32(11):1947-53.
15. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. oct 2008;10(5):377-83.
16. 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*. déc 2009;32(12):2245-50.
17. Deiss D, Bolinder J, Riveline J-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*. déc 2006;29(12):2730-2.
18. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2 oct 2008;359(14):1464-76.
19. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. oct 2011;28(10):1158-67.
20. Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther*. déc 2012;14(12):1174-7.
21. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. déc 2012;55(12):3155-62.

22. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* août 2009;32(8):1378-83.
23. Klonoff DC, Bergenstal RM, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* juill 2013;7(4):1005-10.
24. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 18 juill 2013;369(3):224-32.
25. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* avr 2011;34(4):795-800.
26. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Significantly Reduces Severe Hypoglycemia in Hypoglycemia-Unaware Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2013;36(12):4160-2.
27. Benhamou P-Y, Catargi B, Delenne B, Guerci B, Hanaire H, Jeandidier N, et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab.* juill 2012;38 Suppl 4:S67-83.
28. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* janv 2016;39 Suppl 1:S4-5.
29. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care.* sept 2011;34(9):2023-5.
30. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 25 sept 2013;310(12):1240-7.
31. Sherr JL, Palau Collazo M, Cengiz E, Michaud C, Carria L, Steffen AT, et al. Safety of nighttime 2-hour suspension of Basal insulin in pump-treated type 1 diabetes even in the absence of low glucose. *Diabetes Care.* 2014;37(3):773-9.

32. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther.* mai 2016;18(5):288-91.
33. Abraham MB, Nicholas JA, Ly TT, Roby HC, Paramalingam N, Fairchild J, et al. Safety and efficacy of the predictive low glucose management system in the prevention of hypoglycaemia: protocol for randomised controlled home trial to evaluate the Suspend before low function. *BMJ Open.* 2016;6(4):e011589.
34. Willis WD, Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aslam A. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* févr 2013;13(1):123-30.
35. Torretton E, Vandebrouck T, Emiel P, Detournay B. Cost of Inpatient Management of Hypoglycaemia in France. *Value Health.* 1 nov 2013;16(7):A436.
36. Chevreul K, Berg Brigham K, Bouché C. The burden and treatment of diabetes in France. *Glob Health.* 2014;10:6.
37. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin.* août 2004;20 Suppl 1:S5-26.
38. Henriksson M, Jindal R, Sternhufvud C, Bergenheim K, Sörstadius E, Willis M. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics.* juin 2016;34(6):569-85.
39. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* août 2004;20 Suppl 1:S27-40.
40. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* sept 2014;17(6):714-24.
41. Roze S, Saunders R, Brandt A-S, de Portu S, Papo NL, Jendle J. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1 mai 2015;32(5):618-26.

42. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, Payet V, de Portu S, Papo N, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes Technol Ther.* févr 2016;18(2):75-84.
43. Picard S, Hanaire H, Baillot-Rudoni S, Gilbert-Bonnemaison E, Not D, Reznik Y, et al. Evaluation of the Adherence to Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Pump Therapy: The SENLOCOR Study. *Diabetes Technol Ther.* mars 2016;18(3):127-35.
44. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care.* juill 2012;35(7):1462-5.
45. Brod M, Christensen T, Hammer M, Busk AK, Bushnell DM. Examining the ability to detect change using the TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device measures. *Qual Life Res.* nov 2011;20(9):1513-8.
46. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). *Health Qual Life Outcomes.* 9 sept 2009;7:83.
47. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes.* déc 2006;55(12):3344-50.
48. Elleri D, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Med.* 2011;9:120.
49. Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, Melki V, Franc S, Antonakios M, et al. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study. *J Diabetes Sci Technol.* nov 2014;8(6):1177-84.

Annexes

Annexe 1 : Arrêté Ministériel du 25 août 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline

25 août 2006

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 44 sur 185

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1^{er} du titre I^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

NOR : SANS0622921A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment ses articles L. 165-1 à L. 165-5 et R. 165-1 à R. 165-30 ;

Vu le code de la santé publique ;

Vu les avis de la commission d'évaluation des produits et prestations des 17 novembre 2004 et 8 mars 2006 ;

Vu l'avis de projet de modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1^{er} du titre I^{er} de la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale publié le 10 janvier 2006 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ;

Vu l'avis de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Au titre I^{er}, chapitre 1^{er}, dans la partie « Spécifications techniques », section 2, dans le point « Appareillage pour maladies chroniques nécessitant des perfusions continues à domicile » :

1. Dans le *a*, après le terme : « clampage », est ajoutée la rubrique suivante :

« Pompes à insuline externe, portable et programmable :

Les pompes à insuline doivent répondre aux spécifications techniques suivantes :

Programmation :

- la programmation de la pompe doit être modifiable à tout instant par le patient ;
- la pompe doit être munie d'un système permettant la perfusion sans risque de surdosage avec arrêt automatique ;
- les conditions d'utilisation doivent être précisées dans la notice d'utilisation de la pompe ;
- la pompe doit assurer plusieurs débits de base programmables à la demande et à l'avance (au moins 24 heures). La pompe doit comprendre une horloge permettant la programmation ;
- la quantité délivrable lors du bolus est programmable seulement à la demande ;
- débit de base et bolus (définis pour des concentrations d'insuline de 100 UI/ml) : la pompe doit pouvoir assurer *a minima* un débit de base allant de 0 à 9,9 UI/ heure et un bolus allant de 0,1 à 25 UI ;
- incréments : chez l'adulte, le débit de base doit avoir comme incrément maximum 0,1 UI/heure et le bolus 0,5 UI/heure. Lors d'une utilisation pédiatrique, il est possible que ces valeurs maximales d'incréments de débit de base et de bolus soient inférieures.

Alarmes :

La mise en alarme de la pompe doit se faire, *a minima*, dans chacune des trois situations suivantes :

- réservoir vide ;
- piles épuisées ;
- occlusion du cathéter (alarme d'hyperpression).

Aucune de ces trois alarmes ne doit être déconnectable.

La mise en alarme de la pompe doit conduire à des messages spécifiques, clairement identifiables, et se manifester par des messages sonores et visuels (option vibratoire possible).

[Texte précédent](#)

[Page suivante](#)

[Texte suivant](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
3 mai 2016

Faisant suite à l'examen du 19/04/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 03/05/2016.

CONCLUSIONS

SYSTEME MINIMED 640G, Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe
 Demandeur : MEDTRONIC FRANCE S.A.S. (France)
 Fabricant : MEDTRONIC, INC. (Etats-Unis)
Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	• Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ à 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq$4/j). • Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents, en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq$4/j). Le SYSTEME MINIMED 640G est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique, ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique et diagnostique du SYSTEME MINIMED 640G - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1
Comparateur(s) retenu(s) :	Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul
Amélioration du SA :	ASA de niveau III chez les patients dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (HbA1c $\geq$ à 8%) ASA de niveau III chez les patients ayant présenté des hypoglycémies sévères, dans les 12 mois précédents.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

- 1 -


HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA CNEDIMTS
12 juillet 2016

Faisant suite à l'examen du 28 juin 2016, la CNEDIMTS a adopté le projet d'avis le 12 juillet 2016.

CONCLUSIONS

Système FREESTYLE LIBRE, Système flash d'autosurveillance du glucose
Demandeur : ABBOTT S.A.S (France)
Fabricant : ABBOTT (Etats-Unis)
Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 3/j$). Le système FREESTYLE LIBRE est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt diagnostique du système FREESTYLE LIBRE ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1 ou de type 2
Comparateur retenu :	Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

- 1 -

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La pompe MiniMed™ 640G couplée à la mesure continue du glucose (MCG) (système SmartGuard™) est le premier système capable de suspendre automatiquement la diffusion d'insuline, anticipant une hypoglycémie prédite, et de redémarrer ensuite automatiquement dès normalisation glycémique. L'objectif de cette étude était de réaliser une analyse médico-clinique de ce système utilisé en ambulatoire, en regard de l'amélioration du contrôle métabolique, de la prévention des hypoglycémies et de l'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 1.

Matériel et méthodes : 21 patients diabétiques de type 1 ont utilisé le système pendant 6 mois. Nous avons évalué les performances du système en utilisant les données téléchargées de la pompe et du capteur via le logiciel CareLinkPro™. Nous avons mesuré les taux d'HbA1c à l'inclusion, M3 et M6 et nous avons estimé la réduction du nombre d'hypoglycémies symptomatiques et sévères. Nous avons également évalué l'acceptabilité du système et son impact sur la qualité de vie, utilisant les questionnaires TRIMD et TRIMD-Device.

Résultats : Nous avons observé une réduction significative des hypoglycémies symptomatiques ($p = 0,001$) et nous n'avons noté aucun épisode d'hypoglycémie sévère pendant les 6 mois. Nous n'avons pas trouvé d'amélioration significative du taux d'HbA1c entre V1 et V3 ($-0,1 \pm 0,7\%$, $p = 0,35$).

Discussion : Le système SmartGuard™ réduit de façon significative les hypoglycémies symptomatiques et sévères, en augmentant le confort et la qualité de vie des patients diabétiques.

TITRE EN ANGLAIS

Improvement of glycemic control in Type 1 diabetic patients with Sensor-Augmented Pump Therapy and Low-Glucose Management System: results from the OMEGA study.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLES

Mesure continue du glucose, Diabète de type 1, insulinothérapie par pompe associée à la MCG, prévention du risque hypoglycémique, CORE Diabetes Model.

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
