

Les grandes études de la littérature utilisant la mesure continue du glucose

Dr Régis P RADERMECKER, Service de Diabétologie,
Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, ULg, Liège

Dans la continuité de l'article introductif et de l'interview du Professeur Renard publiés dans ce numéro, partie grand public, il nous semble intéressant de refaire le point sur une des composantes du pancréas artificiel : la mesure continue du glucose (MCG). L'aspect technique de cette mesure a déjà été développé dans un article antérieur et ne sera donc pas rediscuté. Néanmoins, il est bon de se rappeler que cette mesure continue du glucose se base sur la mesure de la concentration du glucose interstitiel, et non pas sanguin, par l'intermédiaire d'une réaction glucoenzymatique. Nous aborderons ici un résumé synthétique des grandes études cliniques d'intervention utilisant la MCG chez le patient diabétique de type 1.

L'étude **Guard Control** (162 patients âgés de 8 à 59 ans) est un essai qui visait à comprendre si des patients diabétiques de type 1 mal contrôlés (taux d'A1c > 8%) antérieurement traités par insulinothérapie intensive (pompe à insuline ou schéma multi-injections) pourraient mieux contrôler leur glycémie à l'aide de la MCG (Deiss D et al 2006). Cette étude multicentrique randomisée contrôlée sur une courte période de 3 mois a montré une réduction significative du taux d'HbA1c de 1% uniquement chez les patients ayant porté le système Guardian® de façon continue par comparaison aux patients dits contrôlés. Les patients traités par pompe à insuline faisaient plus de bolus (6,67 versus 7,59/jour). L'étude a révélé une réduction

de >1% de l'A1c chez la moitié des sujets et de ≥2% chez 26% d'entre eux après trois mois de recours quasi quotidien à la MCG.

L'étude de **Garg et al** (Garg et al 2006) a utilisé un système de mesure continue du glucose, appelée DexCom®, pendant 3 périodes consécutives de 7 jours chez des patients insulinotraités diabétiques de type 1 ou 2. Les données du capteur étaient masquées pendant la période 1, démasquées pendant les périodes 2 et 3. Après que les données aient été démasquées, le temps passé en hypoglycémie (<55mg/dL) a été réduit de 0,3 h/jour et celui passé en hyperglycémie (>240mg/dL) de 1,5 h/jour. En outre, le temps passé dans l'intervalle cible



81–140 mg/dL a augmenté de 1,4 h/jour.

L'étude **STAR 1** (Hirsch et al 2008), d'une durée de 6 mois, concernait 146 patients âgés de 12 à 72 ans, antérieurement traités par pompe à insuline. Elle visait à tester si la poursuite du traitement par pompe et ASG (autosurveillance glycémique) conventionnelle à un traitement par pompe Paradigm Real Time® - PRT® - (pompe + capteur, dispositif aussi appelé « Sensor Augmented Pump ») permettait d'obtenir une amélioration significative du contrôle métabolique chez les patients utilisant la MCG. Le taux d'HbA1c s'améliore dans les 2 groupes mais il

n'y pas de différence entre les groupes (réduction de $- 0,71 \pm 0,71\%$ dans le groupe utilisant la mesure continue et de $- 0,56 \pm 0,072\%$ dans le groupe conventionnel). Néanmoins, il apparaît que le taux d'HbA1c s'améliore d'autant plus que le capteur est porté plus de 60% du temps, plaçant de ce fait pour une observance minimale vis-à-vis du port du capteur. En outre, cette étude a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par pompe à insuline combiné à la MGC. Il s'agit de l'étude sur l'exactitude de capteurs de glucose la plus prolifique publiée à ce jour, grâce à un appariement de plus de 60.000 données.

L'étude multicentrique française **RealTrend** (115 patients âgés de 2 à 65 ans), randomisée contrôlée sur 6 mois, s'appuyant sur le constat du rôle essentiel conféré à l'observance d'utilisation du capteur, a pré-défini ce paramètre dans l'analyse statistique de l'étude (port optimal du capteur $>70\%$ du temps) (Raccach D et al 2009). Cette étude a examiné si des sujets traités par multi-injections pouvaient bénéficier de la MGC dès la transition à une pompe à insuline. Les résultats ont démontré que les pompes à in-

suline (tant les pompes conventionnelles que celles intégrées à la MGC) mènent à une amélioration significative de l'HbA1c par rapport aux traitements par injections. La réduction la plus marquée du taux d'HbA1c est survenue lors du recours à la MGC plus de 70 % du temps. Les participants à l'étude utilisant la MGC ont réussi à réduire de près de 1% leurs taux d'HbA1c ($- 0,96\%$ vs $- 0,55\%$, $p=0,004$), sans hausse du nombre d'hypoglycémies.

L'étude de la **JDRF** (*The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose monitoring study Group 2008*), multicentrique randomisée contrôlée sur 6 mois, a concerné 322 patients diabétiques de type 1, adultes et enfants, dont le taux d'HbA1c était compris entre 7 et 10%, et majoritairement traités par pompe à insuline. Après un renforcement éducatif, les patients ont été randomisés soit dans un groupe contrôle (ASG, 4/j), soit dans un groupe MGC avec l'un des 3 dispositifs PRT[®], Navigator[®] ou Dexcom[®]. Des sous-groupes ont également été pré-spécifiés selon l'âge : 8-14 (n=114), 14-25 (n=110), ≥ 25 ans (n=98) et selon le taux d'HbA1c: $\leq 8\%$ et $>8\%$.

La variation du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude a montré une amélioration significative ($- 0.5\%$) dans le groupe MGC ≥ 25 ans et non dans les autres tranches d'âge. Pour le temps passé en hypoglycémie, il n'y avait pas de différence. Le temps passé dans la fourchette 71 - 180 mg/dl est significativement plus élevé dans le groupe MGC versus contrôle.

Dans le groupe MGC, la durée d'utilisation du sensor est plus importante chez les adultes que pour les autres tranches d'âge. C'est donc apparemment la compliance au port du capteur qui semble se confirmer comme étant un élément essentiel, gage de réussite. Après 12 mois, près de 90% des utilisateurs de MGC continuaient d'y avoir recours et les réductions des taux d'HbA1c ont été soutenues malgré un suivi moins intensif.

L'étude **STAR 3** (Bergenstal et al 2010) a recruté des patients diabétiques de type 1 âgés de 7 à 70 ans et antérieurement traités par multi-injections. Les patients étaient randomisés soit dans un groupe avec la poursuite du traitement multi-injections et ASG conventionnelle, soit dans un autre groupe utilisant une pompe Paradigm Real Time[®] (pompe à insuline couplée à un capteur de glucose en continu, SAP).



L'étude a duré un an et a concerné 485 patients dont 329 adultes. Le taux d'HbA1c s'améliore dans les 2 groupes, mais il existe une différence entre les groupes en faveur du groupe portant le dispositif SAP. Bien qu'il s'agisse d'une étude à long terme d'un an, prospective, contrôlée et randomisée, la limite de cette évaluation était que la modalité de traitement insulinaire dans les 2 groupes n'est pas la même puisque le groupe ne disposant pas de MCG était traité par multi-injections et non par pompe à insuline comme c'est le cas dans le groupe disposant de MCG.

L'étude capteur **EVADIAC**, dont les résultats sont en cours de soumission pour publication mais ont déjà été présentés au récent congrès 2011 de l'IDF à Dubaï, est une étude franco-belge, randomisée en 3 groupes, d'une durée d'un an. Il existait un groupe contrôle avec ASG seule, un groupe avec utilisation des capteurs de glucose édictée par le médecin et selon des critères objectifs (hypos, taux d'HbA1c,...) en débutant par la prescription de capteurs pour 15 jours par mois au minimum et un dernier groupe appelé « patient » pour lequel ce dernier pouvait utiliser des capteurs de glu-

cose en permanence durant la totalité de l'étude. Au terme de l'étude, les données concernant 178 patients ont pu être analysées (population mixte sous pompe ou basal-prandial). Ceux-ci montrent une amélioration significative du taux d'HbA1c (0,5%) dans les groupes MCG par rapport au groupe contrôle. Néanmoins, même si cette diminution était semblable dans les 2 groupes MCG, ce résultat était obtenu dans le groupe « prescription » avec l'utilisation de moins de capteurs de glucose confirmant que l'utilisation rationnelle de ces capteurs est un point important.

Tableau 1 : Grandes études contrôlées ayant utilisé la mesure continue du glucose (MCG), y compris l'étude Capteur-EVADIAC (publication soumise). Seuls le nom ou les acronymes des études sont repris dans ce tableau.

Etudes	Caractéristiques (n, traitement, taux d'HbA _{1c} de base et durée)	Résultats
Capteur EVADIAC	178 Pompe et multi-injections HbA1c 8,9% 1 an	HbA1c - 0,5% vs ASG (groupes MCG confondus) Pas de différence de réduction d'HbA1c entre les 2 groupes MCG
Guardcontrol	162 Pompe et multi-injections HbA1c 9,6% 3 mois	HbA1c - 0,6% vs ASG
JDRF	322 Majoritairement pompes HbA1c 7,6% 6 mois	HbA1c - 0,5% vs ASG
STAR 1	146 Pompes HbA1c 8,4% 6 mois	Diminution significative de l'HbA1c seulement chez les patients com- pliants au port du dispositif (>60%)
RealTrend	115 Pompes HbA1c >8% 6 mois	HbA1c -0,41% vs ASG (population per protocole, compliance >70%)
STAR 3	485 Pompes + MCG vs Multi-injections + ASG HbA1c >7,4% 1 an	HbA1c -0,6% vs Multi-injections + ASG (compliance >80%)