



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie concernant les nouveaux outils numériques

Groupe de travail de la SGED/SSED

Prof. Dr Roger Lehmann (présidence), Dr rer. nat. Astrid Czock, Doris Fischer-Taeschler, Dr méd. Jürg Lareida,
Prof. Dr Urs Zumsteg

Sommaire

1. Objectifs	2
2. Conditions préalables pour l'utilisation d'outils numériques dans le traitement du diabète	2
3. Introduction	3
4. Conditions préalables pour l'utilisation d'outils numériques chez les médecins traitants.....	3
5. Gamme d'outils numériques.....	3
Mesure continue de la glycémie, Continuous Glucose Monitoring (CGM)	3
Flash Glucose Monitoring (FGM)	4
Bolus Calculator (calculateur basal-bolus)	6
Pompe à insuline avec capteur, avec ou sans arrêt en cas d'hypoglycémie prédictive.....	6
6. Indication pour les outils numériques	7
Indication pour CGMS/FGM	7
Indication pour une CGM diagnostique, systèmes FGM inclus	9
7. Remboursement.....	11
8. Résumé.....	12
9. Annexe.....	14
10. Références.....	18

Approuvé sur demande du groupe de travail de la SGED/SSED par le comité directeur le
24 août 2016

1. Objectifs

Différentes sociétés médicales ont publié des directives pour l'usage de la CGM dans la pratique clinique (1-15, 27-33): AACE 2010, ADA 2012, US Consensus Guidelines, Endocrine Society 2011, Austrian CGM Consensus 2011, Canadian Diabetes Association 2008, UK Consensus Statement 2010, Spanish Consensus Statement 2009, Swedish Guidelines 2008, Netherlands Diabetes Federation 2010, Germany Consensus Statement 2012. Les nouvelles recommandations de la SGED/SSED 2016 formulent des recommandations pour l'utilisation pratique des systèmes numériques facilitant l'autogestion, actuellement disponibles sur le marché. Ces recommandations complètent les **Directives relatives à l'usage des CGMS** du 20.01.2013. Les recommandations sont valables pour les systèmes suivants: le « continuos glucose monitoring » (CGM), le « flash glucose monitoring » (FGM), le calculateur basal-bolus visant à déterminer plus facilement les dosages de l'insuline et les pompes à insuline avec un système de mesure du glucose intégré permettant d'éviter l'hypoglycémie (pompes munies de capteurs).

2. Conditions préalables pour l'utilisation d'outils numériques dans le traitement du diabète

Les systèmes décrits ci-après ont pour but de faciliter l'autogestion chez les personnes atteintes de diabète. D'une manière générale, ils sont plus coûteux que le système de mesure de la glycémie conventionnelle et les injections d'insuline selon un schéma d'insuline basal-bolus.

L'utilisation optimale de ces systèmes requiert impérativement une formation préalable dispensée par des professionnels de la santé spécialement qualifiés. Sans ces mesures, il est impossible de garantir le recours optimal à ces systèmes pour les patients appropriés.

3. Introduction

Les systèmes de mesure continue de la glycémie (CGM) et les pompes à insuline sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement du diabète. Récemment, de nouveaux outils numériques facilitant la gestion de cette maladie sont apparus sur le marché. Les pompes à insuline associées à un système CGM (pompes munies de capteurs), les systèmes appelés Flash Glucose Monitoring (FGM) et les calculateurs basal-bolus permettant de définir la quantité d'insuline à administrer en font partie.

4. Conditions préalables pour l'utilisation d'outils numériques chez les médecins traitants

Comme pour une thérapie par la pompe à insuline, le prescripteur doit disposer d'une expérience suffisante dans l'utilisation des différents outils numériques thérapeutiques, l'interprétation des courbes de glycémie et le dosage correct de l'insuline.

Tous les outils numériques ne peuvent constituer une valeur ajoutée que si leur utilisation et leur manipulation ont été démontrées en détail par un diabétologue ou un spécialiste du diabète qualifié. La formation, mais également le réglage personnel du patient requérant de solides connaissances, il est impératif que les outils numériques soient prescrits par un diabétologue.

5. Gamme d'outils numériques

Mesure continue de la glycémie, Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Différentes études et méta-analyses randomisées contrôlées ont montré que les systèmes CGM présentent les avantages ci-après par rapport au traitement standard (1):

- Amélioration significatives du HbA_{1c} jusqu'à 1,2 %, sans augmentation des hypoglycémies
- Significativement moins de temps en hypoglycémie
- Significativement moins de temps en hypoglycémie chez les patients bien contrôlés (HbA_{1c} < 7.0%)
- Réduction significative de la variabilité glycémique

Dans la littérature, le plus fort degré de preuve est obtenu lors de l'usage d'un système CGM chez les patients présentant un HbA_{1c} ≥ 7.0%, utilisant l'appareil quasiment tous les jours (> 70 % du temps) et ayant un HbA_{1c} < 7.0% si un usage quasiment quotidien permet ainsi d'éviter les hypoglycémies (3).

L'utilisation de la CGM implique en outre que les patients soient conscients du fait que la CGM est une transition entre l'analyse ponctuelle et l'analyse tendancielle. Les valeurs absolues isolées ont moins d'importance que l'évolution des valeurs glycémiques. Les patients doivent apprendre à s'adapter en fonction de la tendance et non pas des valeurs absolues, lesquelles, pour différentes raisons, peuvent être imprécises (précision de la calibration, précision des systèmes et précision des appareils de mesure de la glycémie utilisés pour la calibration). Les CGM utilisées au départ ne disposaient initialement d'aucun système d'alerte intégré déclenchant automatiquement une alarme en cas d'hypoglycémie menaçante. Elles permettaient avant tout une consultation et une interprétation rétrospectives des données et aidaient à améliorer le dosage de l'insuline et ainsi à éviter les hypoglycémies. Les systèmes actuels envoient continuellement les valeurs glycémiques sur un récepteur, une pompe ou un smartphone via un transmetteur, et avertissent les patients en fonction des valeurs glycémiques personnelles prédéfinies. Ces systèmes émettant constamment, les piles requises pour les transmetteurs doivent être de capacité plus importante. En Suisse, seulement 2 systèmes sont actuellement disponibles sur le marché:

1. Medtronic Enlite Sensor, le récepteur peut être une pompe à insuline ou un récepteur Guardian Real Time. Pour une analyse rétrospective, il est également possible d'utiliser simplement le système iPro². Le capteur fonctionne généralement pendant 6 jours et doit être étalonné deux fois par jour à l'aide d'une mesure de la glycémie capillaire.
2. Système Dexcom G4 et Dexcom G5: le capteur Dexcom est identique pour les deux systèmes. Avec Dexcom G4, un transmetteur envoie un signal à un récepteur, avec Dexcom G5, il l'envoie à un iPhone ou à un récepteur. Le capteur fonctionne généralement pendant 7 jours et doit être étalonné deux fois par jour à l'aide d'une mesure de la glycémie capillaire.

Les deux systèmes, hormis le système iPro², alertent les patients en cas d'hypoglycémie.

Flash Glucose Monitoring (FGM)

Le système, disponible en Suisse sous cette dénomination, s'appelle Freestyle Libre. A l'instar de la CGM, il mesure régulièrement le taux de glucose dans le liquide interstitiel. Le nom vient du fait que les valeurs ne sont pas transmises en continu sur un récepteur via un transmetteur, mais que la consultation des valeurs glycémiques se fait en rapprochant le lecteur du capteur. Ce procédé est appelé flash. Les valeurs glycémiques sont enregistrées dans le capteur pendant 8 heures. Dans la mesure où une valeur glycémique est consultée toutes les 8 heures, le lecteur procure des informations sur l'ensemble d'une journée de 24 heures.

Ici aussi, le patient doit tenir compte, non pas des valeurs absolues, mais de la tendance croissante ou décroissante de la valeur glycémique. Les valeurs glycémiques n'étant pas envoyées en continu vers un récepteur, ce système nécessite une pile beaucoup plus petite et la durée de fonctionnement du capteur est nettement plus longue (14 jours). **Selon la définition, il s'agit ici également d'une mesure continue de la glycémie.** Toutefois, ce principe ne permet pas l'intégration d'une alerte en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie menaçante. Ce système est étalonné à l'usine et ne nécessite aucun étalonnage supplémentaire à l'aide des mesures de glycémie. Son utilisation est simple, le mode d'emploi court, mais apprendre à interpréter correctement les résultats requiert les instructions d'un professionnel expérimenté. En outre, ce système renseigne avant tout les diabétiques mesurant rarement leur glycémie sur l'évolution de leur taux de glucose et peut parfaitement servir à former le patient. Les coûts sont beaucoup plus faibles que pour les systèmes CGM courants. Toutefois, ce système n'est pas remboursé par toutes les caisses d'assurance maladie car initialement, l'entreprise a tenu à souligner que la FGM représentait une toute nouvelle méthode de mesure. Nous ne partageons pas ce point de vue puisque ce système permet également une mesure continue du glucose.

Mais il faut savoir que tous les systèmes CGM ne se ressemblent pas et qu'ils diffèrent également du système FGM (tableaux 2 et 3). Ce dernier étant encore relativement récent sur le marché, seules 2 études ont été présentées lors de congrès, dont l'étude sur le diabète type 1 a été publiée (71). C'est aussi pourquoi elles ne sont pas résumées dans le tableau 1 et font uniquement l'objet d'une brève description:

L'étude **IMPACT** (71), une étude de 6 mois randomisée et contrôlée, a été menée sur 239 patients atteints de **diabète de type 1**. Cette étude a démontré que les hypoglycémies ont été réduites de 38 % par rapport à la mesure de la glycémie initiale alors que la concentration de HbA_{1c} est restée inchangée. Avant l'utilisation du système Libre, les patients mesuraient leur taux de glucose 5,5 fois par jour en moyenne. Avec l'utilisation du système Libre et la mesure de la concentration de glucose dans le liquide interstitiel, le nombre de mesures de la glycémie est passé à une moyenne de 15,1 fois par jour. Une analyse de sécurité a démontré que les effets secondaires étaient très rares et que ceux-ci n'avaient aucun rapport avec l'utilisation du système FreeStyle Libre.

L'étude **REPLACE** (72, 73), une étude de 6 mois randomisée et contrôlée, a été menée sur 224 patients atteints de **diabète de type 2**. Cette étude a démontré que les hypoglycémies des patients atteints de diabète de type 2 et traités par insuline pouvaient être réduites de 43 %, et ce, sans augmentation de la concentration d'HbA_{1c}.

Avant l'utilisation du système FreeStyle Libre, les patients testaient leur glycémie 4 fois par jour en moyenne. Avec l'utilisation du système Libre et la mesure de la concentration de glucose dans le liquide interstitiel, le nombre de mesures de la glycémie est passé à une moyenne de 8,3 fois par jour. Ici non plus, aucun effet secondaire en rapport avec l'utilisation du système FreeStyle Libre n'a été constaté.

Bolus Calculator (calculateur basal-bolus)

Les calculateurs basal-bolus sont aujourd'hui intégrés dans tous les modèles de pompe et constituent un composant essentiel de la thérapie par pompe. En effet, ils calculent l'insuline encore active lors de l'analyse du dosage d'insuline, de la correction des glycémies élevées et pour la couverture des aliments. Toutes les personnes atteintes de diabète sucré n'acceptent toutefois pas le port d'une pompe à insuline. C'est pourquoi, le 01.08.2016, une nouvelle position (21.02.04.00.1) a été intégrée dans la Liste des moyens et appareils (LiMA):

«Lecteur de glycémie muni d'un calculateur électronique suggérant une dose d'insuline (algorithme tenant compte des paramètres suivants: correction de la glycémie (dose corrective), repas prévu (dose d'hydrates de carbone), adaptation à l'état de santé, prise en compte de l'insuline active [insulin-on-board]). Remboursement selon les conditions suivantes: - achèvement d'une formation sur le calcul des glucides - uniquement sur prescription d'un médecin spécialiste en endocrinologie et/ou en diabétologie (Limitation: jusqu'au 01.07.2018). Actuellement, un tel appareil de mesure n'est pas encore disponible en Suisse.

Pompe à insuline avec capteur, avec ou sans fonction prédictive de l'hypoglycémie permettant un arrêt automatique de l'administration de l'insuline

Avec les diverses pompes à insuline et systèmes CGM disponibles sur le marché, une combinaison des deux systèmes semble logique puisqu'elle permet l'arrêt automatique de l'administration d'insuline en cas d'hypoglycémie imminente. Le problème est que, jusqu'ici, sur le marché suisse, il est uniquement possible de coupler les pompes à insuline Medtronic avec les capteurs de glucose Enlite. La dernière génération de pompes à insuline est même munie d'un système prédictif de l'hypoglycémie permettant un arrêt automatique de l'administration de l'insuline. Tout d'abord, on définit la valeur individuelle d'hypoglycémie (p.ex. 2,8-3,9 mmol/l). Si le taux de glucose diminue et affiche 3,9 mmol/l au-dessus de la valeur définie d'hypoglycémie (6,7-7,8 mmol/l) et menace d'atteindre dans les 30 minutes une valeur inférieure à 1,1 mmol/l au-dessus de la valeur seuil (3,9-5,0 mmol/l), la pompe arrête l'administration d'insuline. En fonction du taux fixé, cela peut être le cas dès 6,7-7,8 mmol/l. L'hypoglycémie est alors évitée si aucune erreur grossière de dosage n'a été commise lors du dosage de l'insuline prandiale.

L'administration d'insuline est reprise dès que le taux de glucose est supérieur d'1,1 mmol/l au seuil défini pour une hypoglycémie et qu'il semble pouvoir atteindre, dans les prochaines 30 minutes, une valeur supérieure de 2,2 mmol/l au seuil.

Il faut noter que l'utilisation d'un système CGM en complément à une thérapie par pompe à insuline présente un avantage non négligeable pour les enfants, mais également pour les adultes. C'est pourquoi ces systèmes sont très souvent utilisés pour les patients souffrant de troubles de la perception de l'hypoglycémie.

6. Indication pour les outils numériques

L'indication pour un outil numérique particulier dépend de la préférence du patient ou du médecin. Généralement, elle inclut les paramètres cliniques et non cliniques suivants:

- Taux de HbA_{1c} insuffisants (au-delà de la fourchette-cible personnelle). La fourchette-cible étant fixée de manière individuelle, **il n'existe pas de valeur absolue permettant de poser une indication**
- Risque élevé d'hypoglycémie sévère ou troubles de la perception de l'hypoglycémie
- Avant la conception et pendant les grossesses en cas de diabète préexistant
- Personnes ayant une aversion contre les piqûres (injection/mesure de la glycémie) ou qui, malgré une formation, ne parviennent pas à intégrer les mesures/injections régulières dans leur quotidien

Indication pour le CGMS/la FGM

Etant donné que la CGM (FGM incl.) renchérit nettement le traitement du diabète, l'indication pour un système CGM est posée de manière relativement large, à condition qu'un contrôle après 6 mois permette une amélioration de l'indication à l'origine de la prescription (indication 1-3). Si aucune amélioration n'est constatée après 6 mois, il convient de renoncer à une CGM thérapeutique, un usage diagnostique restant toutefois possible afin d'améliorer le réglage de la glycémie et de détecter les hypoglycémies.

Nous recommandons l'usage de la CGM pour **les patients atteints du diabète de type 1**: chez les patients atteints du diabète de type 1 **avec ou sans** traitement par pompe à insuline sous les conditions suivantes :

- taux de HbA_{1c} en dehors de la fourchette-cible personnelle ou
- hypoglycémies sévères fréquentes (degré 2 ou 3) ou
- diabète instable ou
- très faible besoin d'insuline et fortes fluctuations de la glycémie et glycémie difficile à surveiller, en particulier pendant le sommeil (petits enfants)

Un système CGM permet une réduction des hypoglycémies nocturnes et une plus grande flexibilité dans certaines situations quotidiennes (sport, variation de l'activité physique dans la vie professionnelle, horaires irréguliers, grossesse).

Est-ce que l'utilisation d'un système CGM ou FGM peut **également être indiqué pour les patients atteints de diabète de type 2 qui remplissent ces conditions ?**. Souvent, les patients atteints de diabète de type 2 traités par insuline sous-estiment l'apparition des hypoglycémies. Dans une méta-analyse publiée récemment et menée auprès de plus de 500 000 patients atteints de diabète de type 2, il a été démontré que la prévalence des hypoglycémies s'élevait à 50 % des patients traités par insuline et que l'incidence des hypoglycémies était de 23 par patient-année. Concernant les hypoglycémies sévères, la prévalence s'élevait à 21 % et l'incidence à 1,0 par patient-année (74). Dans l'étude HAT (75), plus de 19 000 patients atteints de diabètes de type 2 et traités par insuline ont été examinés. On a alors constaté que 47 % de tous les patients avaient des hypoglycémies et que le nombre des hypoglycémies par an était de 19,3 concernant l'analyse prospective, et de 16,5 concernant l'analyse rétrospective. En outre, 2,5 et 0,9 (rétrospectivement) des hypoglycémies ont été considérées comme sévères.

Pour les raisons indiquées ci-dessus, nous recommandons l'utilisation du CGMS/FGM pour toutes les formes du diabète mellitus, si les conditions suivantes sont remplies:

a) Indication en cas d'hypoglycémies:

- Troubles de la perception de l'hypoglycémie
- Hypoglycémies nocturnes
- Hypoglycémies sévères et/ou hospitalisation
- Suspicion d'hypoglycémie lors de taux HbA_{1c} bas
- Peur des hypoglycémies et par conséquent HbA_{1c} élevé
- Patients avec une HbA_{1c} < 7,0 % utilisant l'appareil quasiment tous les jours (≥70%) afin d'éviter les hypoglycémies.

b) Indication en cas d'équilibre insuffisant de la glycémie

- Taux de HbA_{1c} trop élevé (en dehors de la fourchette-cible personnelle), désir de grossesse avec HbA_{1c} > 7,0 % (taux de malformation augmenté),
- Variabilité glycémique élevée (diabète instable; mesuré avec un coefficient de variabilité ou une déviation standard de la glycémie moyenne, Low Blood Glucose Index élevé ou High Blood Glucose Index élevé)
- Patientes enceintes atteintes de diabète de type 1, pour atteindre des valeurs-cibles pré- et postprandiales (< 5,3 mmol/l, respectivement < 8,0 mmol/l 1 heure après un repas) et pour la période postpartum jusqu'à l'obtention d'un bon contrôle métabolique. Toutefois, il convient ici de tenir compte du temps de latence du glucose plasmatique et du glucose interstitiel pendant la période postprandiale

c) Autres indications

- Patients nécessitant plus de 10 mesures de glycémie par jour pour l'atteinte de l'objectif thérapeutique lorsque ces mesures permettent une nette diminution des mesures de la glycémie (> 50 %)
- Patients traités par insuline qui n'effectuent pas ou très peu de mesures de la glycémie et dont le réglage de la glycémie est ainsi insuffisant.
- Patientes enceintes après intervention bariatrique.

Indication pour une CGM diagnostique, systèmes FGM inclus

Définition: usage de la CGM/FGM durant 1 à 2 semaines, soit en temps réel, soit pour une analyse rétrospective.

- L'apparition d'hypoglycémies, en particulier d'hypoglycémies nocturnes, peut également être détectée avec un système CGM diagnostique. Le système iPro est ici tout à fait approprié alors que le Freestyle Libre convient en tant que système diagnostique et thérapeutique. En effet, pour l'utilisation du Freestyle Libre, les instructions du patient sont plus rapides.

Nous recommandons la CGM diagnostique

- a) lors d'états susceptibles d'entraîner une hypoglycémie ou**
- b) en tant qu'instrument destiné à la formation des patients**

a) Hypoglycémie

- Hypoglycémie néonatale (seul le CGM, FGM n'est admis qu'à partir de 4 ans)
- Troubles du métabolisme (glycogénoses, insulinôme, ...)
- Diabète de type 1
- Diabète de type 2 traité par insuline ou sulfonylurée

b) Instrument destiné à la formation

La CGM peut également être utilisée comme instrument destiné à la formation des patients afin de les aider à comprendre l'influence des repas, de l'activité physique, du sport et des situations de vie difficiles (en particulier grossesse ou grossesse prévue) sur l'amélioration du contrôle du métabolisme ou pour mettre en évidence une différence entre les glycémies documentées et le taux de HbA_{1c}.

Lorsque la CGM est utilisée à des fins d'enseignement aux patients atteints de diabète dans certaines situations de vie ou pour détecter les hypoglycémies nocturnes, cette mesure peut être répétée à des intervalles réguliers, à condition que ces mesures entraînent une amélioration de la situation métabolique (HbA_{1c}, hypoglycémies et fluctuations glycémiques).

Mêmes remarques pour les troubles métaboliques (p. ex. glycogénoses, une CGM diagnostique annuelle est alors généralement effectuée avec une mesure parallèle de la lactaturie). Cela permet ainsi d'évaluer la thérapie diététique.

La formation concernant la manipulation des différents appareils ainsi que le réglage individuel des valeurs-cibles requiert des connaissances particulières. C'est pourquoi la prescription de ces outils doit se faire par un endocrinologue/diabétologue.

Outils numériques/digitaux défectueux

Chaque appareil technique peut être défectueux, c'est pourquoi une mesure de la glycémie est nécessaire en cas de valeurs de la CGM/FGM non plausibles. Un non-respect de ce principe fondamental peut entraîner des hypoglycémies sévères ou, en particulier en cas de thérapie par pompe à insuline, des acidocétoses.

7. Remboursement

Les frais pour les CGM sont remboursés aux Etats-Unis, en Suède, en Slovénie, aux Pays-Bas, en Israël, en Suisse et dans la région de Côme (Italie) pour les indications présentées dans les articles de consensus en question.

En Suisse, actuellement (état au 01.08.2016) et selon la position LiMA 21.05 de l'Office fédéral pour la santé, l'usage de la CGM est remboursé chez les patients traités avec ou sans pompe à insuline selon les conditions suivantes:

- $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ et/ou hypoglycémies sévères (degré II ou III) ou formes sévères de diabète instable ayant déjà subi une consultation d'urgence et/ou hospitalisation;
- Prescription par un endocrinologue/diabétologue bénéficiant d'une formation dans le domaine de la technologie CGM. Après les 6 premiers mois, une nouvelle évaluation par le médecin traitant est nécessaire;
- En cas de durée d'utilisation supérieure à 6 mois, obligation de disposer d'une garantie de prise en charge des frais de l'assureur basée sur une justification médicale;
- Les remboursements annuels effectifs s'élèvent, pour la location d'un lecteur, à 1188 Fr, pour le transmetteur à 953 Fr. et pour les capteurs à 3600 Fr., soit à un total de **5741 Fr. par an.**
- Les coûts annuels effectifs sont très variables (cf. tableau 2) et dépendent de la durée de vie des capteurs, de la location (Dexcom: 110 Fr. par mois), ou de l'achat (Freestyle Libre: 65.30 Fr. pour un an minimum) des lecteurs et de la nécessité ou non de calibrer les appareils CGM. La calibration deux fois par jour est nécessaire pour Enlite Sensor ainsi que pour Dexcom G4 et G5. Cela engendre des coûts de 621 Fr. par an. Ces mesures de l'hypoglycémie sont prises en charge par les caisses d'assurance maladie. Les coûts annuels pour un système Minimed 640G s'élèvent à 5703 Fr., pour un système Dexcom G4 à 6243 Fr., pour un système Dexcom G5 à 7480 Fr. (les transmetteurs ont une durée de vie plus réduite) et pour un système Freestyle Libre à 1768 Fr.
- Pour la location de pompes, la caisse d'assurance maladie rembourse selon la LiMA 9,00 Fr. par jour, 1,80 Fr. de plus en cas de demande supplémentaire au bout de 6 mois minimum (soit un total de 10.80 Fr. **ce qui correspond à 3942 Fr. par an**). Les coûts réels sont, en revanche, de 3500 à 4360 Fr. par an.

8. Résumé

Depuis 2013, l'année de la publication des directives de la SGED/SSED pour le CGMS, plusieurs nouveautés relatives aux outils numériques ont vu le jour. Le Freestyle Libre a permis de lancer sur le marché un système remplissant toutes les conditions requises pour un système CGM, d'une utilisation beaucoup plus simple et ne requérant aucune instruction compliquée. Sa pile est en outre beaucoup plus petite et sa durée de fonctionnement plus longue. Malheureusement, la dénomination Flash Glucose Monitoring (FGM) nécessite l'implication d'une nouvelle catégorie, laquelle doit désormais être prise en considération dans la LiMA. De notre point de vue, il s'agit d'un système CGM bon marché et confortable pour le patient. Il faut toutefois noter qu'il n'émet pas d'alerte en cas d'hypoglycémie, mais que la possibilité de scanner (consulter la glycémie mesurée en temps réel) aussi souvent que nécessaire permet néanmoins d'éviter les hypoglycémies. C'est pourquoi les indications pour une FGM devraient être les mêmes que pour l'usage d'un autre système CGM.

En outre, un calculateur basal-bolus a été développé pour les patients ne souhaitant pas porter de pompe. Une formation simple permet d'apprendre aux patients à évaluer correctement les hydrates de carbone et à calculer, grâce à la glycémie mesurée parallèlement, la dose d'insuline adaptée. Ce calculateur tient également compte de l'effet de l'insuline résiduelle provenant de la dernière injection d'insuline. L'utilisation de cet outil est peu coûteuse mais nécessite obligatoirement une instruction minutieuse (p. ex. ITF (Insulinothérapie fonctionnelle) ou modules de cours semblables). Beaucoup de patients considèrent ce système comme contraignant, c'est aussi pourquoi il n'est pas utilisé régulièrement.

Le CGMS a permis de faire avancer la thérapie par pompe avec capteurs. La pompe ne s'arrête pas uniquement d'injecter en cas d'hypoglycémie, il est également possible, grâce à un arrêt en cas d'hypoglycémie prédictive, de détecter l'hypoglycémie avant son apparition et de l'éviter en stoppant l'administration de l'insuline basale. Il s'agit de la première étape dans le développement d'un pancréas artificiel. Le 28/09/2016 la nouvelle pompe de Medtronic 670G a été approuvée par l'autorité compétente américaine (FDA) en un temps record. Cette pompe est en plus prédictive de l'arrêt hypoglycémique et permet la correction automatique de l'hyperglycémie.

Le dit système Go-Carb est également en cours de développement: à l'aide de la photographie, de la reconnaissance d'objets et de la reconstruction du volume en 3D, il permet d'évaluer plus exactement la quantité d'hydrates de carbone. Ce système offrirait un soutien considérable au calculateur basal-bolus et à la pompe à insuline (dotée d'un calculateur basal-bolus intégré) et constituerait un composant particulièrement important au sein d'un système fermé (pancréas artificiel).

Ces systèmes pouvant être très coûteux dans leur utilisation, leur point commun réside dans le fait que la pose des indications et l'instruction doivent impérativement être confiées à un professionnel qualifié (diabétologue, endocrinologue et prestation déléguée via une personne diplômée spécialiste du diabète). Après 6 mois, il convient de vérifier si ces systèmes numériques ont permis d'améliorer les critères retenus pour l'indication. Si cela est le cas, les caisses d'assurance maladie sont tenues de continuer à rembourser ces systèmes sans requérir de garanties de prise en charge supplémentaire.

En outre, il est certain qu'à l'avenir, d'autres nouveautés relatives à ces systèmes numériques feront également leur apparition. C'est pourquoi il est important de sélectionner le système adapté pour l'indication actuelle. Ainsi, les patients souffrant d'hypoglycémies sévères ou de troubles de la perception de l'hypoglycémie (env. 30 % des patients atteints de diabète sucré de type 1 et diabétiques depuis de nombreuses années) se voient aujourd'hui proposer différents niveaux d'intervention (75). Des formations visant à améliorer leurs connaissances du diabète (formations ITF) ou spécialement axées sur l'hypoglycémie (BGAT; Formation de sensibilisation pour le glucose sanguin) font office de premières mesures. Les pompes à insuline ou le CGMS/FGM, quant à eux, sont recommandés en deuxième ligne. Si cela ne suffit pas, il est également possible, en troisième ligne, de combiner ces systèmes (thérapie par pompe à insuline munie d'un capteur avec ou sans arrêt en cas d'hypoglycémie prédictive). Pour très peu de patients ne pouvant pas être traités via ces stratégies, il existe également la possibilité de transplantation d'îlots ou de pancréas. Les meilleurs systèmes sont sélectionnés pour chaque patient, p. ex. alerte en cas d'hypoglycémie et arrêt automatique de la pompe avant l'hypoglycémie. Si le patient refuse toutefois cette technologie, il convient de rechercher une alternative plus simple, moins coûteuse, et susceptible d'être acceptée par le patient, p. ex. CGMS/FGM seuls (avec et, dans des cas particuliers uniquement, sans alerte hypoglycémique (Freestyle Libre)). Ces derniers permettent de remplacer quotidiennement quatre à dix mesures invasives de la glycémie par une mesure simple et continue. Toutefois, ces systèmes, à l'exception du Freestyle Libre, requièrent un étalonnage deux fois par jour. L'expérience montre néanmoins qu'ils améliorent considérablement la qualité de vie des personnes touchées et de leurs proches (partenaire, parents).

Tous ces systèmes numériques requièrent une formation spéciale axée sur leur manipulation et sur l'interprétation des données mesurées ainsi que sur leur application correcte au quotidien (correction de l'insuline, activité physique et alimentation, délai correct entre la piqûre et le repas). Dans le cas contraire, cela peut entraîner des surcorrections dangereuses, tout particulièrement des pics glycémiques postprandiaux. Ces systèmes ne remplacent pas entièrement les mesures de la glycémie puisqu'ils doivent, d'une part, être calibrés et peuvent, d'autre part, être défectueux.

9. Annexe

Tableau 1: Aperçu des principales études randomisées sur l'utilisation de systèmes CGM

Study	Purpose & Design	Main clinical findings
EURYTHMICS Hermanides ¹⁶ 2011	RT-CGM and CSII vs MDI and SMBG. RCT, 83 type 1 pts, age 18-65 years. HbA1c \geq 8.2%. 6 mo follow-up	1.1% lower HbA1c in the sensor-augmented pump group (1.23% vs. 0.13%). Proportion of patients with HbA1c < 7.0% was 34.1% (CSII+CGM) vs. 0% (SMBG+MDI).
STAR_3 Bergental et al ¹⁷ 2010	RT-CGM and CSII vs MDI in adults and children. RCT, 485 type 1 pts with HbA1c > 7.4%. 12 mo follow-up	0.8% reduction in HbA1c in sensor-augmented pump group vs 0.2% in MDI group. Patients wearing the CGM \geq 81% of the time reduced their mean HbA1c by 1.2%.
ONSET Kordonouri et al ¹⁶ 2010	RT-CGM and CSII vs CSII in newly diagnosed paediatric pts. RCT, 160 type 1 pts (aged 1- 16). 12 mo follow-up	Patients with regular sensor use had lower HbA1c values compared with the combined group with no or low sensor usage. CSII with CGM experienced a significant reduction in glycaemic variability vs. CSII alone.
Peyrot ³⁴ 2009	RT-CGM and CSII vs MDI in adults with HbA1c: 8.87 / 8.36 (study / control). RCT, 28 type 1 pts. 4 mo follow-up.	CGM is associated with substantial improvement in PROs over SMBG + MDI.
JDRF CGM Study 1-year follow-up ^{18,19} 2009	RT-CGM in type 1 pts on CSII or MDI, who used CGM as part of previous 6-mo RCT. 83 adults >25 years of age. 12 mo follow-up.	Mean change in HbA1c level from baseline to 12 mo was $-0.4 \pm 0.6\%$ ($P < 0.001$) in subjects with baseline HbA1c $\geq 7.0\%$ Time per day with glucose levels in the range of 71–180 mg/dL increased significantly from baseline to 12 mo.
"Real-Trend" Raccach et al ²⁰ 2009	RT-CGM and CSII vs CSII in uncontrolled Type 1 pts (HbA1c $\geq 8\%$) on MDI. RCT, 115 pts (children, adolescents and adults). 6 mo follow-up	HbA1c improved significantly in both groups (-0.81% vs -0.57% , $P < 0.001$). Considering patients who wear the CGM more than 70% of the time HbA1c improvement was significantly greater in the sensor augmented pump group (-0.96 vs -0.55).
"ASAPS" O'Connell et al ²³ 2009	RT-CGM and CSII vs CSII. RCT, 62 Type 1 pts (aged between 13 and 40) with HbA1c $\leq 8.5\%$. 3 mo follow-up	0.4% difference in HbA1c at end-of-study. 0.5% lower HbA1c with sensor use $\geq 70\%$
JDRF CGM Study Group ²⁴ 2009	RT-CGM vs SMBG in pts on MDI or CSII with HbA1c < 7.0%. RCT, 129 type 1 pts (adults and children >8 years of age). 6 mo follow-up.	Time out of glucose range (<70 or >180 mg/dl) was significantly lower in the CGM group than in the control group (377 vs. 491 min/day, $P < 0.003$). 0.34% difference in HbA1c .
JDRF CGM Study Group ²¹ 2008	RT-CGM vs SMBG in pts on MDI or CSII. RCT, 322 type 1 pts (adults and children >8 years of age) with HbA1c 7% -10%. 6 mo follow-up.	0.5% reduction in HbA1c ($P = 0.001$) in adults (>25 yrs old) on CGM vs SMBG, without an increase in hypoglycaemia. Improvement in glycaemic control was strongly related to sensor use and age.
STAR 1 Hirsch et al ⁴⁷ 2008	RT- CGM vs CSII and SMGB. RCT, 138 type 1 pts (aged 12 – 72), with HbA1c > 7.5%. 6 mo follow-up.	Change in HbA1c from baseline was significant for both groups ($P < 0.001$) Dose-dependant effect of sensor compliance was significant ($P = 0.0456$)
"Guard Control" Deiss et al ²² 2006	RT-CGM (continuous or 3d/biweekly) vs SMBG in poorly controlled MDI and CSII Type 1 pts (HbA1c > 8.1%). RCT, 162 pts (adults and children >8). 3 mo follow-up.	1% reduction in HbA1c ($P = 0.003$) after 3 mo of continuous CGM use in 50% of patients, compared to SMBG patients.
Garg ⁴⁸ 2006	RT-CGM vs SMBG RCT, 91 type 1 and 2 adults. MDI or CSII HbA1c: 8.0 / 7.6 (display / control) 9 days follow-up	26% increase in time spent in normoglycaemia 21% decrease in time spent in hypoglycaemia 23% decrease in time spent in hyperglycaemia. Nocturnal hypoglycaemia was reduced
Bode ⁴⁹ 2004	RT-CGM alerts only vs SMBG. RCT, 71 type 1 adults insulin-taking HbA1c : 7.5 / 7.6%. (alert / control). 12 days follow-up	27 min reduction in duration of hypoglycaemic events in the alert group.

Tableau 2: Comparaison de différents systèmes CGM (FGM incl.)

Type d'outil (produit)	Avantages principaux	Inconvénients principaux-	Coûts en CHF Par jour /mois/an*
FGM Lecteur (Freestyle Libre) (1 an)	<ul style="list-style-type: none"> Manipulation simple Fonctionnel pendant 14 jours maximum Etalonnage non nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'alerte hypo/hyper Données disponibles uniquement pour le bras Encore aucune publication sur la qualité de vie et la baisse de HbA_{1c}, mais réduction des hypoglycémies 	Freestyle Libre 4,85 147 1767
CGMS Medtronic Enlite Dexcom G4 et G5 lecteur incl.	<ul style="list-style-type: none"> Système d'alerte continu Données transmises sur le récepteur via un transmetteur 6 jours (Medtronic) 7 jours (Dexcom) Peut être couplé avec une pompe (Medtronic Veo/640 G) Dexcom peut théoriquement être couplé avec une pompe (pas avec Roche ou Medtronic) Dexcom G5 (même capteur mais logiciel amélioré, transmetteur différent), peut être couplé avec un iPhone 	<ul style="list-style-type: none"> Transmetteur épais car requiert des piles plus puissantes en raison de la fonction d'alerte Garantie de 6 mois pour la performance de la pile Difficile à appliquer Medtronic: application d'une bande adhésive nécessaire Dexcom: application d'une bande adhésive recommandée car la perte du transmetteur est très coûteuse Dexcom G5 nécessite à la fois récepteur et iPhone Performance de la pile: 3 mois seulement 	Enlite avec pompe 15,60 475 5703 Dexcom G4 17,10 520 6243 DexcomG5 20,50 623 7480 Mesure de la glycémie 1,70 51 621
Calibration		<ul style="list-style-type: none"> Tous deux nécessitent 2 étalonnages glycémiques/jour 	

* Tout inclus. Les coûts effectivement remboursés s'élèvent à 5741,00 Fr. / an maximum

Tableau 3: Comparaison des différents outils disponibles sur le marché

Produit	Avantages principaux	Inconvénients principaux	Etalonnage	Plage de mesure (mmol/)	Prix/ Jour Mois An*
CGM CGM avec étalonnage glycémique	Alerte avant hypoglycémie Peut être éventuellement couplé à une pompe à insuline (en Suisse Minimed 640 G et Enlite)	Utilisation compliquée, taille importante du transmetteur Interférence avec Paracétamol (Dexcom)	oui	2,2-22,2	17,10-20,50 520-623 6240-7476 18,80-22,15 571-674 6852-8088
Flash Glucose (FGM) - Average Plasma Glucose (APG)	Utilisation extrêmement simple, consultation de la glycémie possible à tout moment, en particulier chez les patients ne mesurant pas ou trop peu leur glycémie, beaucoup moins coûteux	Pas d'alerte avant l'hypoglycémie	non	2,2-21	4,85 147 1767
Calculateur de bolus (Gestionnaire de diabète)	Meilleure estimation de la dose d'insuline pour les patients refusant la pompe Prise en compte de l'insuline résiduelle lors du prochain bolus (pas de surcorrection)	Fonctionne uniquement avec la glycémie mesurée en temps réel	non		0,10 3.25 39 (78,00 tous les 2 ans)
Pompe avec capteur (CGMS et pompe), étalonnage glycémique incl.	Arrêt automatique de l'administration d'insuline en cas d'hypoglycémie possible	Deux systèmes différents, doivent être fixés par une bande adhésive	oui	2,2-21 2,2-22,2	29,05-34,15 882-1038 10596- 12456
Pompe avec capteur muni de l'arrêt en cas d'hypoglycémie prédictive, étalonnage glycémique incl.	Arrêt automatique avant l'apparition de l'hypoglycémie = permet d'éviter les hypoglycémies	1 système uniquement Minimed 640 G avec capteurs Enlite	oui	2,2-22,2	29,05 882 10 596

*Les remboursements annuels effectifs pour CGMS 5741 Fr. / an et location de pompe LiMA maximum 10,80 Fr. / jour = 3942 Fr. / an = **un total de 9683 Fr. / an, coûts pris en charge par le patient = 933 à 2773 Fr. / an**

Tableau 4: Différents champs d'indication des nouveaux systèmes numériques

Indication/produit	CGM	Flash Glucose (FGM)	Calculateur de bolus (Gestionnaire de diabète)	Pompe à insuline avec capteur	Pompe à insuline avec capteur avec arrêt en cas d'hypoglycémie prédictive
HbA _{1c} en dehors de la fourchette-cible fixée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Diabète instable (très forte variabilité glycémique)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Hypoglycémies nocturnes	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Troubles de la perception de l'hypoglycémie (Score de Clark)	Oui	Non	Non	Oui	Oui (Priorité)
Hypoglycémies sévères	Oui	Non	Non	Oui	Oui (Priorité)
Le patient ne mesure pas sa glycémie	Non	Oui	Non	Non	Non

10. Références

- 1) Blevins TC, Bode BW, Garg SK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Continuous glucose monitoring task force. Endocr Pract 2010 16 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. Diabetes Care 2012 January; 35 Suppl 1:S11-S63.
- 2) Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). Diabetes Technol Ther 2008;10:232-44.
- 3) The Endocrine Society. Clinical Guidelines - Continuous Glucose Monitoring 2011. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 2968–2979.
- 4) Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGMS – Continuous Glucose Monitoring). Österreichische Diabetes Gesellschaft. February 2011. Available at http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html
- 5) Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2008;32 Suppl 1:S1-S201.
- 6) Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007 January;28:88-136.
- 7) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN RT. HAS 2007; Available at: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_495944/guardian-rt.
- 8) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN REAL-Time. HAS 2007; Available at: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_615839/guardian-real-time.
- 9) Haute Autorité de Santé (HAS). Système PARADIGM VEO, pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des Technologies de santé - Avis de la Commission. December 21st 2010
- 10) Haute Autorité de Santé (HAS). Holter glycémique : mesure ambulatoire de la glycémie en continu (CGMS). Haute Autorité de Santé; October 2006. Available from: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_490646/holter-glycemique-mesure-ambulatoire-de-la-glycemie-en-continu-cgms

- 11) Liebl A. et al. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, Band 21, 1/2012.
- 12) Böhm B. O., Dreyer M., Fritsche A., Füchtenbusch M., Gözl S., Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Deutsche Diabetes Gesellschaft. Version 1.0 September / 2011.
- 13) Indicatiecriteria voor vergoeding van Real Time – Continue Glucose Monitoring (RT-CGM). Nederlandse Diabetes Federatie. NDF April 2010
- 14) Ruiz de Adana M, Rigla M. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Avances en Diabetologia*, 2009; 25:96-98
- 15) American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S3-S5.
- 16) J. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et. al., Sensor-augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diab Med* 2011; 28:1158-67
- 17) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2010;363:311-20
- 18) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *ADA 2009 204-OR*
- 19) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-2049
- 20) Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, 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; 32; 2245-50
- 21) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
- 22) Deiss D, Bolinder J, Riveline JP et al., Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2732
- 23) O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250–1257

- 24) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1378-1383
- 25) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
- 26) Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al., Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53:2487-95
- 27) Diabetolog Nytt. Riktlinjer för kontinuerlig mätning av vävnadsglukos vid diabetes mellitus. *Diabetolog Nytt* 2007; Available at: <http://diabetolognytt.se/extra/artikel4.html>.
- 28) Andersson M, Eliasson B, Gustafsson J, Hanas R. Guidelines for the clinical use of CGM in Sweden - Letter to TLV. 2009 Sep.
- 29) NICE. Clinical Guidelines 15. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004-Update June 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10944/29390/29390.pdf>
- 30) Hammon PJ, Amiel SA, Dayan CM, et al. ABCD Position Status on Continuous Glucose Monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract. Diab Int* 2010; 27:1-3
- 31) Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490–1497
- 32) Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:666–673
- 33) Sistemes de monitoratge continu de glucosa de Medtronic - Minimed a pacients amb diabetis mellitus de tipus 1 i gestacional: eficàcia i seguretat. Agència de Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. November 2010. Available at: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/medtronic_minimed_diabetis_aiaqs_2010ca.pdf
- 34) Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009;11:57-62
- 35) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-2049.

- 36) Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring systems in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5:952–965
- 37) Klonoff DC, FDA is now preparing to establish tighter performance standards for blood glucose monitors. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:499–504
- 38) Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ, Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:257–266
- 39) Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002; 25:889–893
- 40) Pfützner J, Forst T, Butzer R, et al. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during the development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23:1124–1129
- 41) Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141:625–630
- 42) Gandrud LM, Xing D, Kollman C, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:307–316
- 43) Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, et al. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 2007; 30:1125–1130
- 44) Tansey M, Tamborlane W, Kollman C, et al. The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:266–272
- 45) Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1929–1935
- 46) Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman C, Ruedy K, Xing D, A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1101–1106
- 47) Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377–383

- 48) Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44–50
- 49) Bode B, Beck RW, Xing D, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047–2049
- 50) Wilson DM, Beck RW, Tamborlane WV, et al. The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:59–64
- 51) Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007 151:388–393
- 52) Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008 10:385–390
- 53) Bailey TS, Zisser HC, Garg SK Reduction in hemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:203–210
- 54) Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM Development of a neural network for prediction of glucose concentration in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:792–801
- 55) Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378–1383
- 56) Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;359:1464–1476
- 57) Chase HP, Beck RW, Xing D, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:507–515
- 58) DCCT Research Group, The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;25:177–188
- 59) Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947–1953
- 60) JDRF CGM Study Group Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youth with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2011; 88: 1118-22
- 61) Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J 2011 Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34:795–800
- 62) Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2881–2886

- 63) Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, et al. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes* 2008;9:142–147
- 64) Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:377-383
- 65) Ludvigsson J, Hanas R, Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111:933–938
- 66) Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24:2030–2034
- 67) Tanenberg R, Bode B, Lane W, et al. Use of continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1521–1526
- 68) Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C, SAFIR Study Group, Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:483–492
- 69) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680
- 70) Pickup JP, 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
- 71) Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn N, Matthaai, Weitgasser R. Using Novel Flash Glucose-Sensing Technology Reduces Hypoglycemia in Individuals with Type 1 Diabetes,. *Lancet* 2016, online Septembre 12
- 72) Haak T, Hanaire H, Ajjan RA, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Novel Flash Glucose-Sensing Technology to Optimise Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes on Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Feb 2016, 18(S1): A28
- 73) Haak T, Hanaire H, Ajjan RA, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. The Impact on Quality of Life, Glucose Monitoring Frequency and Safety of Novel Glucose-Sensing Technology used by Individuals with Type 2 Diabetes on Intensive-Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Feb 2016, 18(S1): A73

- 74) Edridge, C.L., et al., *Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0126427.
- 75) Khunti K et al. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: the HAT study. *Diabetologia* 2014;57(Suppl.1):S201; http://www.novonordiskscientificmaterial2014.com/assets/po118_khunti.pdf
- 76) Pratik Choudhary*, Michael R. Rickels*, Peter A. Senior*, Marie-Christine Vantuyghem*, Paola Maffi, Thomas W. Kay, Bart Keymeulen, Nobuya Inagaki, Frantisek Saudek F, Roger Lehmann^{#1} (co-senior author), Bernhard J. Hering[#] (co-senior author) Evidence-based treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia: A comprehensive algorithm comprising educational, technological, and transplant interventions, *Diabetes Care* 2015;38:1016–1029