

Diabète et technologies, Réservées aux spécialistes

Dr G.Gastaldi

Service d'Endocrinologie Diabétologie

Hypertension et Nutrition

27.09.2018



Hôpitaux
Universitaires
Genève

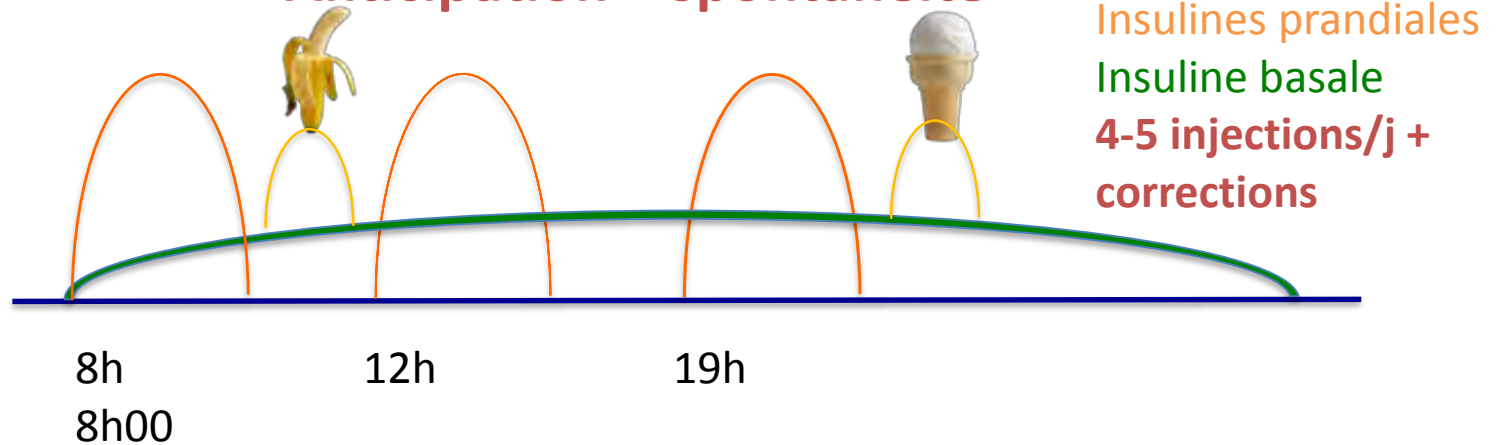
Plan

- Introduction
- Nouvelles technologies
 - Impact sur HbA1c
 - Cloud and big data
 - IA
 - CGM ou « the best example of diabetes precision medicine »
- Systèmes de mesure en continu du glucose (CGMS)
 - CGM/FGM
 - CGM et EBM
 - CGM et pratique clinique
 - Futur des CGMS (pancréas artificiel)
- Conclusions



Equilibre glycémique repose sur le Contrôle glycémique

Anticipation ≠ spontanéité



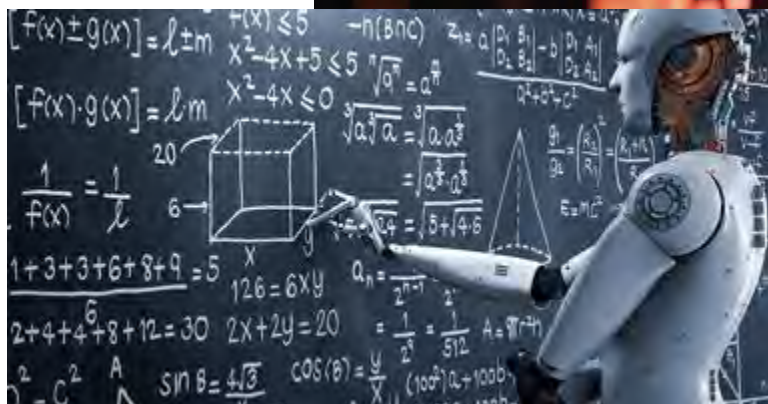
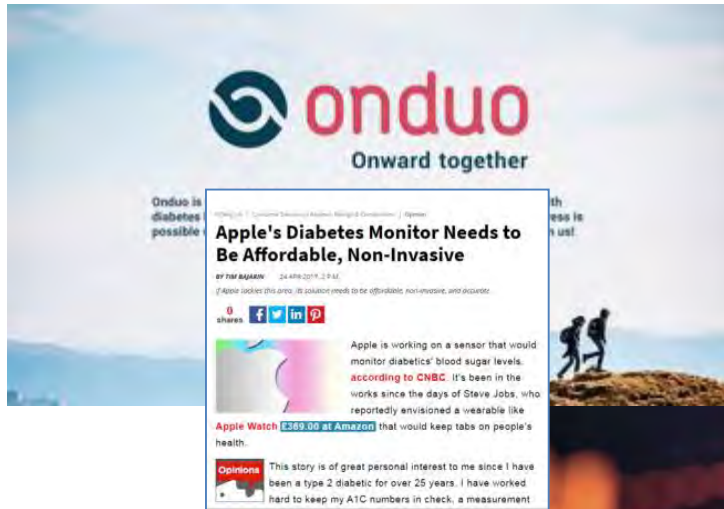
HYPERGLYCEMIE: déficit en insuline/excès glucose



HYPOGLYCEMIE: excès en insuline/ défaut en glucose

Nouvelles technologies ?

Nouvelles Technologies



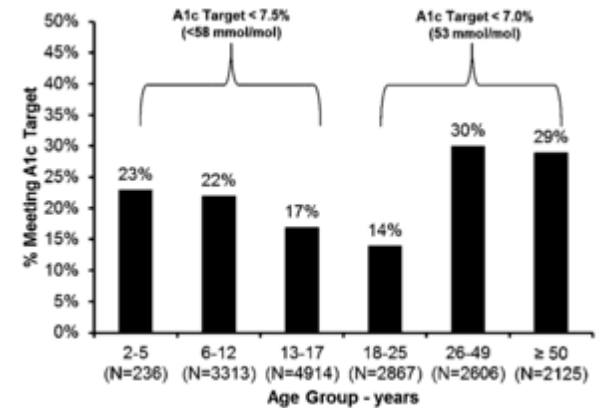
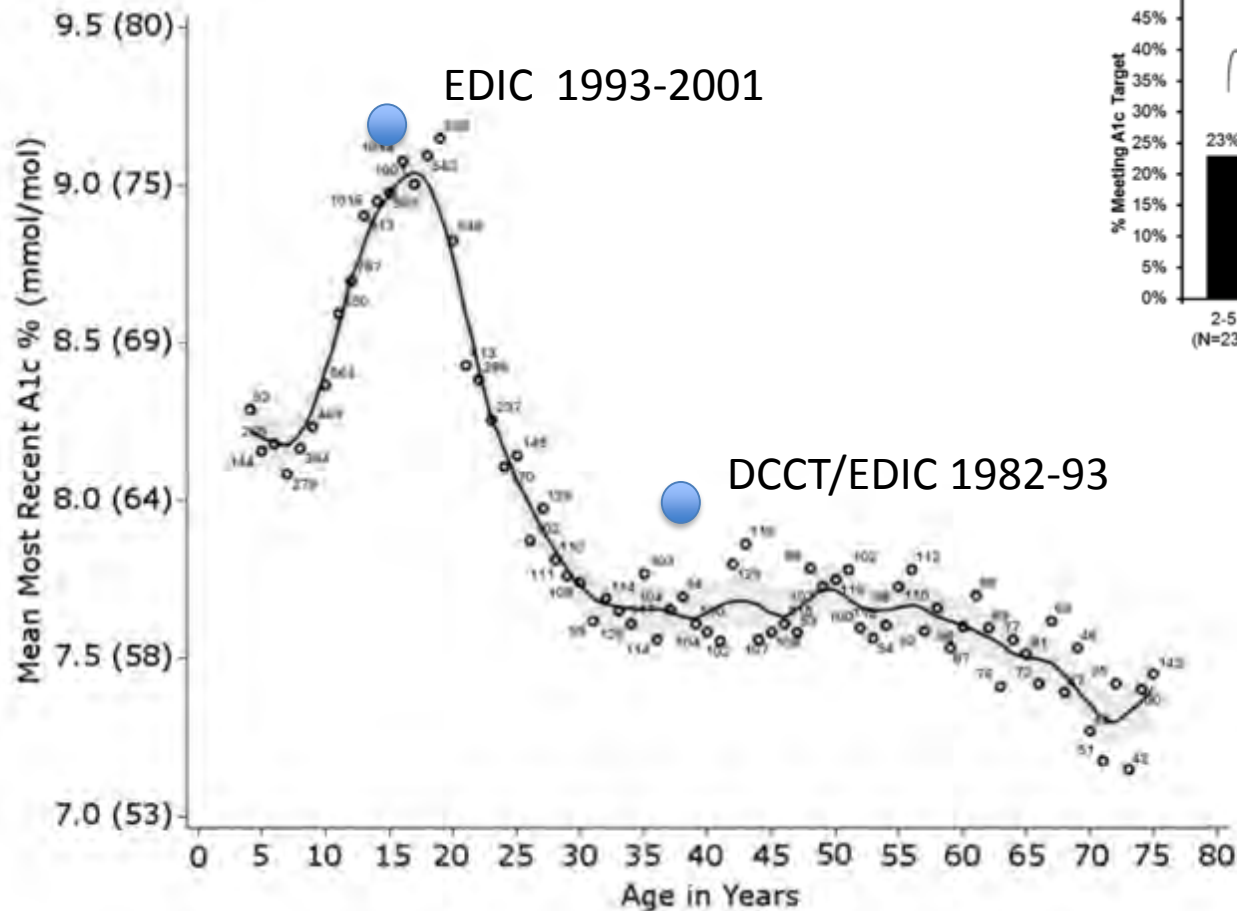
Pancréas artificiel: 26 variables



<https://www.lesechos.fr/>

Intelligence artificielle: les vrais enjeux de la formation

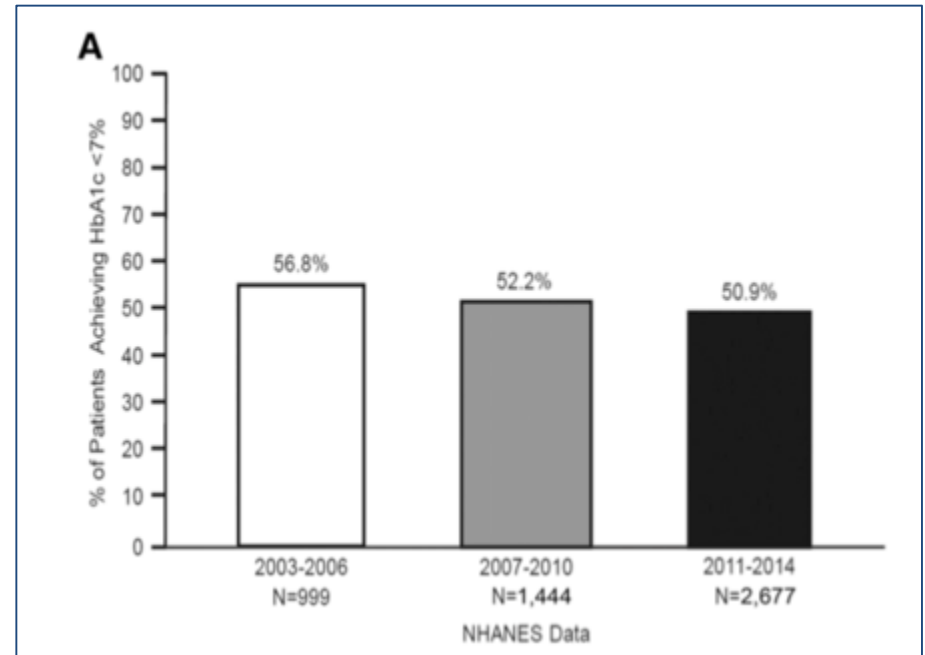
DT1: Contrôle glycémique au cours des années et évolutions technologiques



DCCT/EDIC : 1,441 subjects (13 and 39 years old)

T1D Exchange clinic registry: 16,061 participants (2013-2014)

DT2: Contrôle glycémique au cours des années malgré les évolutions technologiques



- Multitudes de nouvelles molécules (40) sur le marché pour lutter contre le diabète au cours des 20 dernières années
- Pourcentage de patient avec une HbA1c < 7% resté inchangé depuis 20 ans
→ Entre 30 et 49 %

Intelligence artificielle

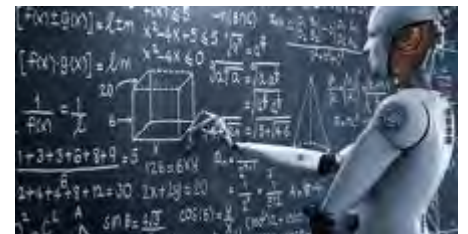
Principe : apprendre de l'homme pour l'aider

Défi : adapter et renforcer les compétences

- Connaissances méthodologiques (données)
- Connaissances techniques (utilisation et problèmes)
- Compétence logique (interpréter)



« si vous souhaitez que la machine apprenne de vous, surtout ne changez pas votre manière de faire » Francois Geuze, conseiller en RH



Evolution du suivi glycémique

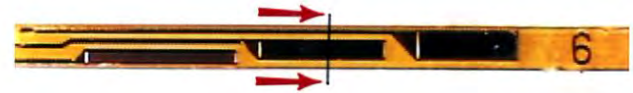
miniaturisation

1953



méthode électrochimique :

- Glucose-oxydase : réactif
- Mesure peroxyde d'H et les e⁻



1960



1x / mois

1970-1980



1- 3x / jour ?

1980-2018



4 -7 x / jour

1999-2018

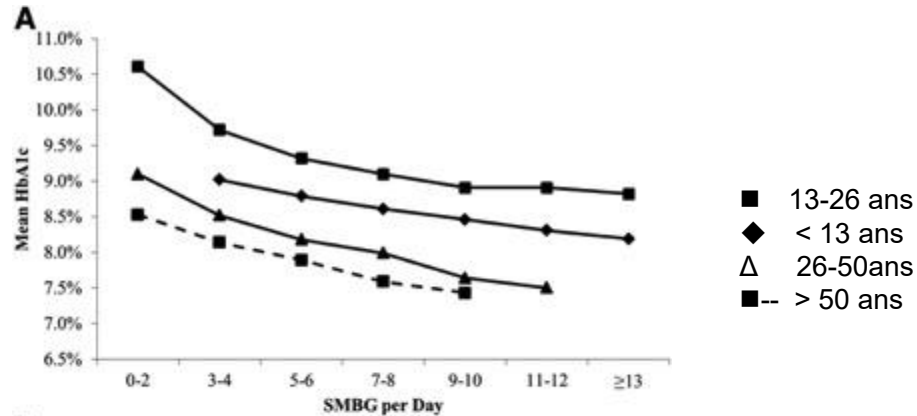


288 mesures / jour

Importance du suivi glycémique

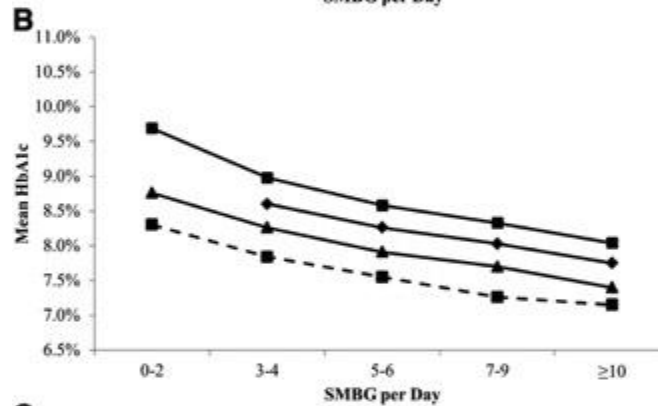
Miller K M et al. Dia Care 2013;36:2009-2014

N: 127 patients

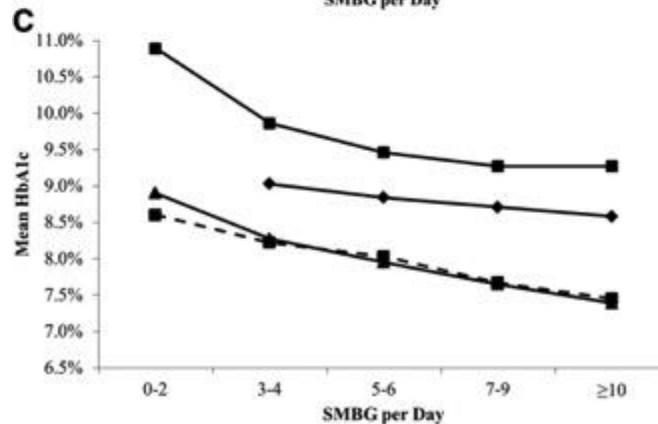


Pt sous pompe à insuline

**1 glycémie/jour
→ 0.2 % HbA1c**



Pt sous multi-injection

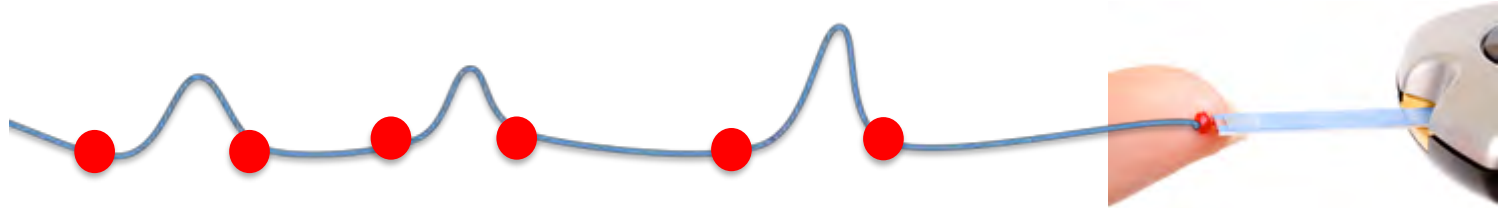


Intérêt du suivi glycémique dans le DT2

- Méta-analyses sur le sujet :
 - ➡ HbA1C :
 - 0.39% : Welschen et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005
 - 0.42%: Sarol et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis
 - 0.24% Poolsup et al. Meta-analysis of blood glucose on glycaemic control. Diabetes Technology & Therapeutics 2010
 - Pas effet sur HbA1c :
 - Clar et al. Health Technology Assessment 2010



Difficultés du suivi glycémique



- Douleur
- Aspects techniques
- Interprétation adéquate des résultats observés (données manquantes)
- Capacité à agir en conséquence
- Sentiments de culpabilité associé à des glycémies hors cible

Intérêt des CGMS par rapport au suivi glycémique

La miniaturisation et la technologie montrent (CGMS) :

→ l'existence d'hypoglycémies non ressenties:

- 63% des patients avec un diabète de type 1
- 47% des patients avec un diabète de type 2
- 74% des hypoglycémies non ressenties surviennent la nuit ¹

→ Chez les patients avec un diabète de type 2 :

- 54% étaient nocturnes
- Jamais ressenties (nocturnes)
- Chez patients sous ADO : Hypo 16-20% mais peu sévère ²

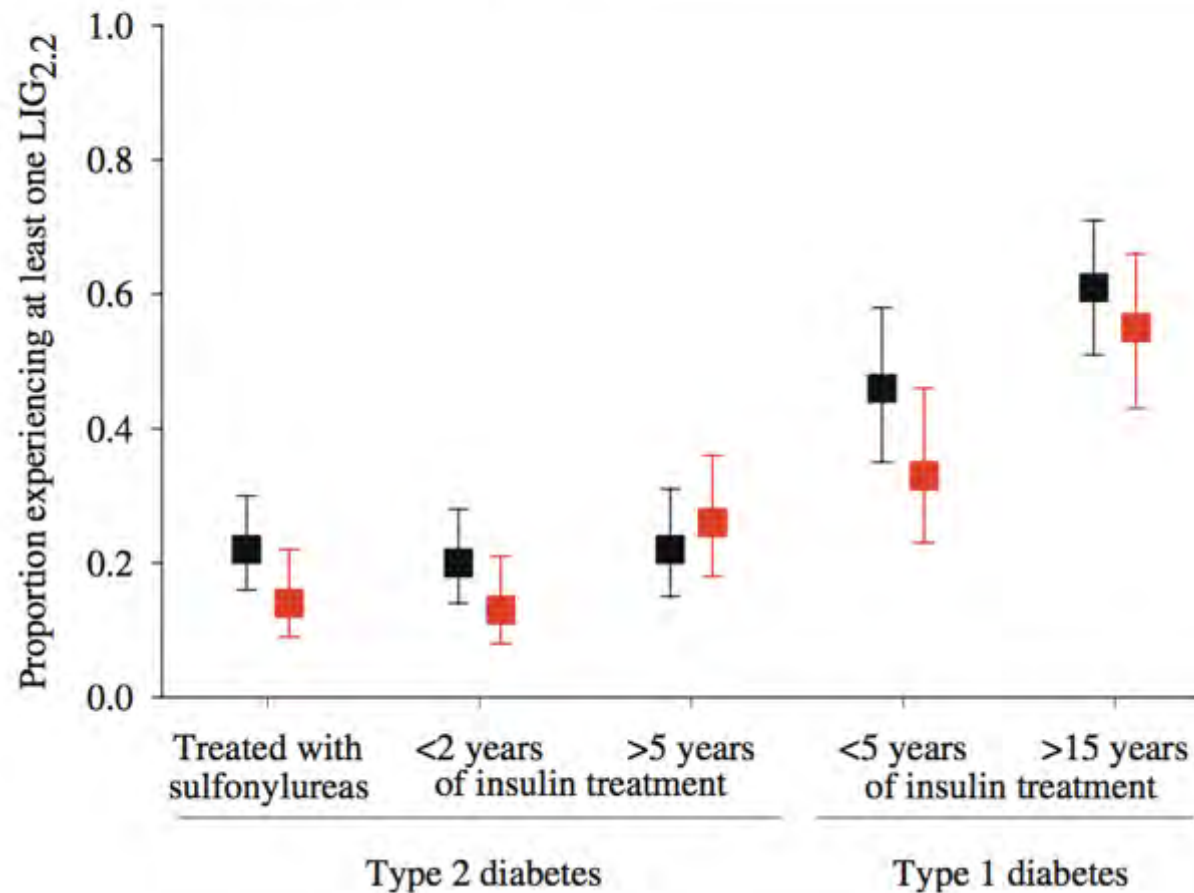
Borderline hypoglycaemia: (51–70 mg/dL, 2.8–3.9 mmol/L)

CGMS, continuous glucose monitoring system

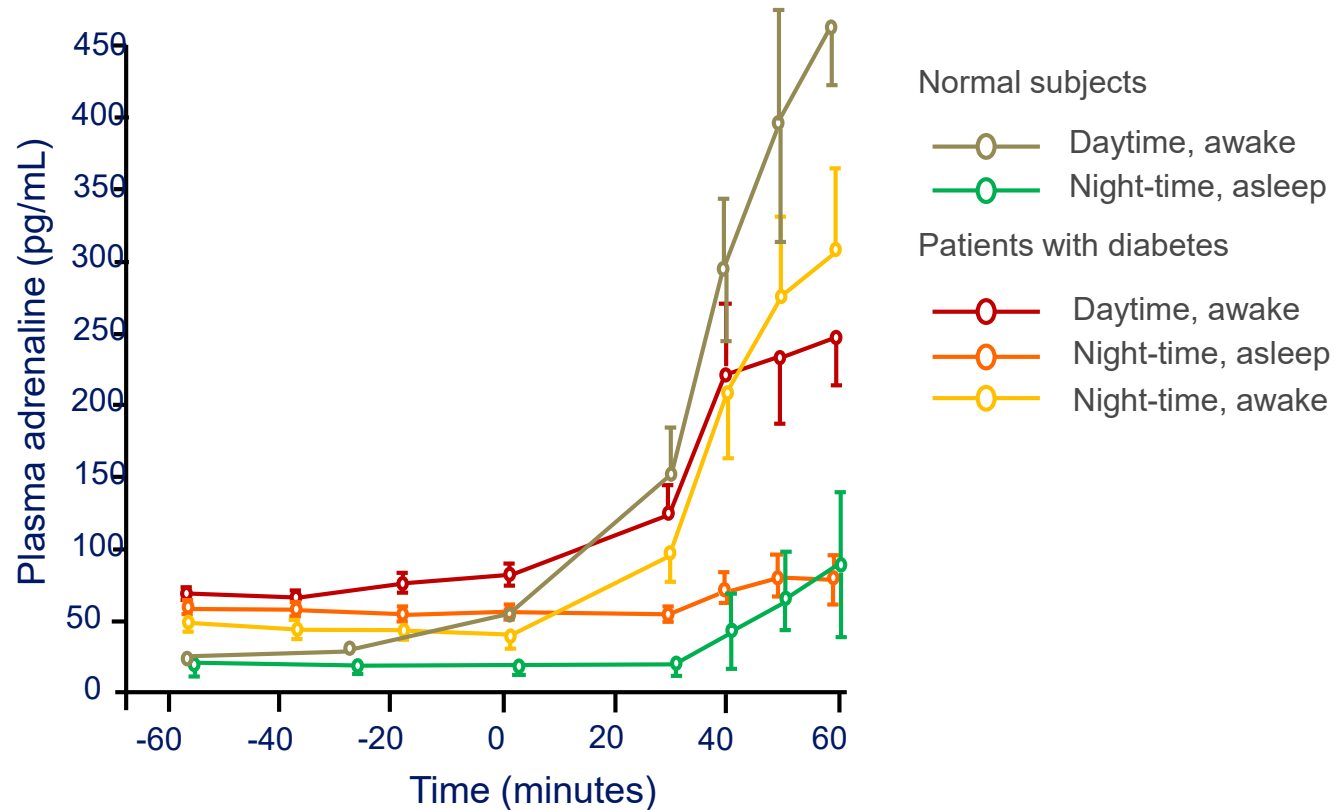
**Devons-nous nous préoccuper des
hypoglycémies de nos patients avec un
diabète de type 2 ?**

Hypoglycémies chez les patients avec DT2

Diabetologia (2007) 50:1140–1147



Sympatho-adrenal response to hypoglycaemia is diminished during sleep



During sleep: Adrenaline and noradrenaline responses are attenuated irrespective of time of day. Although usually associated with nocturnal hypoglycaemia – SLEEP is the important factor

Conséquences pathophysiologiques des hypoglycémies sur les vaisseaux sanguins

> 7 jours

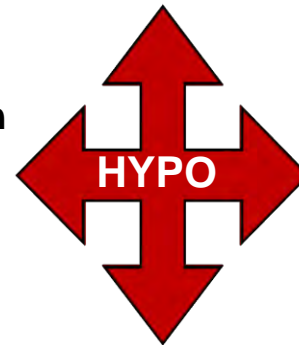
↑ IL-6 ↑ VEGF ↑ CRP

> 24 heures

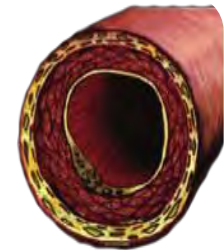
Inflammation

↑ Platelet activation ↑ Factor VIII ↑ Neutrophil activation

Blood coagulation abnormalities



Endothelial dysfunction



↓ NO-induced vasodilatation

ATCD Hypo atténuent les réflexes autonomes cardiaque (>16 hours¹, et aggravent la dysfonction endothéliale ²

Réponse adrénosympathique ↑ Adrenaline

Arythmies

Heart rate variability



Changements hémodynamiques

↑ Heart workload
↑ Contractility
↑ Output

NO, Nitric oxide; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; VEGF, vascular endothelial growth factor

Adapted from: Desouza CV et al. *Diabetes Care* 2010;33:1389–94 and Frier BM et al. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 2):S132–S137;

1. Adler GK et al. *Diabetes* 2009;58:360–6; 2. Joy NG et al. *Diabetes* 2015;64:2571–80

Hypoglycémie et (adverse) outcomes cardiovasculaires

- Etudes aux S-Intensifs (e.g. NICE-SUGAR) – morbi-mortalité augmentée chez les patients avec des cibles glycémiques plus basses (plus exposés aux hypo)
- Patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu ont une courbe de survie en J associée à la glycémie
- Patients hospitalisés qui présentent des hypoglycémies ont une réduction de la survie à long terme.
- Lors de la prescription d'un traitement intensif avec un contrôle glycémique stricte chez des patients avec FRCV élevés et un diabète de type 2 (ACCORD, VADT, ADVANCE, ORIGIN) – **l'hypoglycémie sévère** était associée à une morbi-mortalité augmentée

Systèmes de mesure en continu du glucose (CGMS)

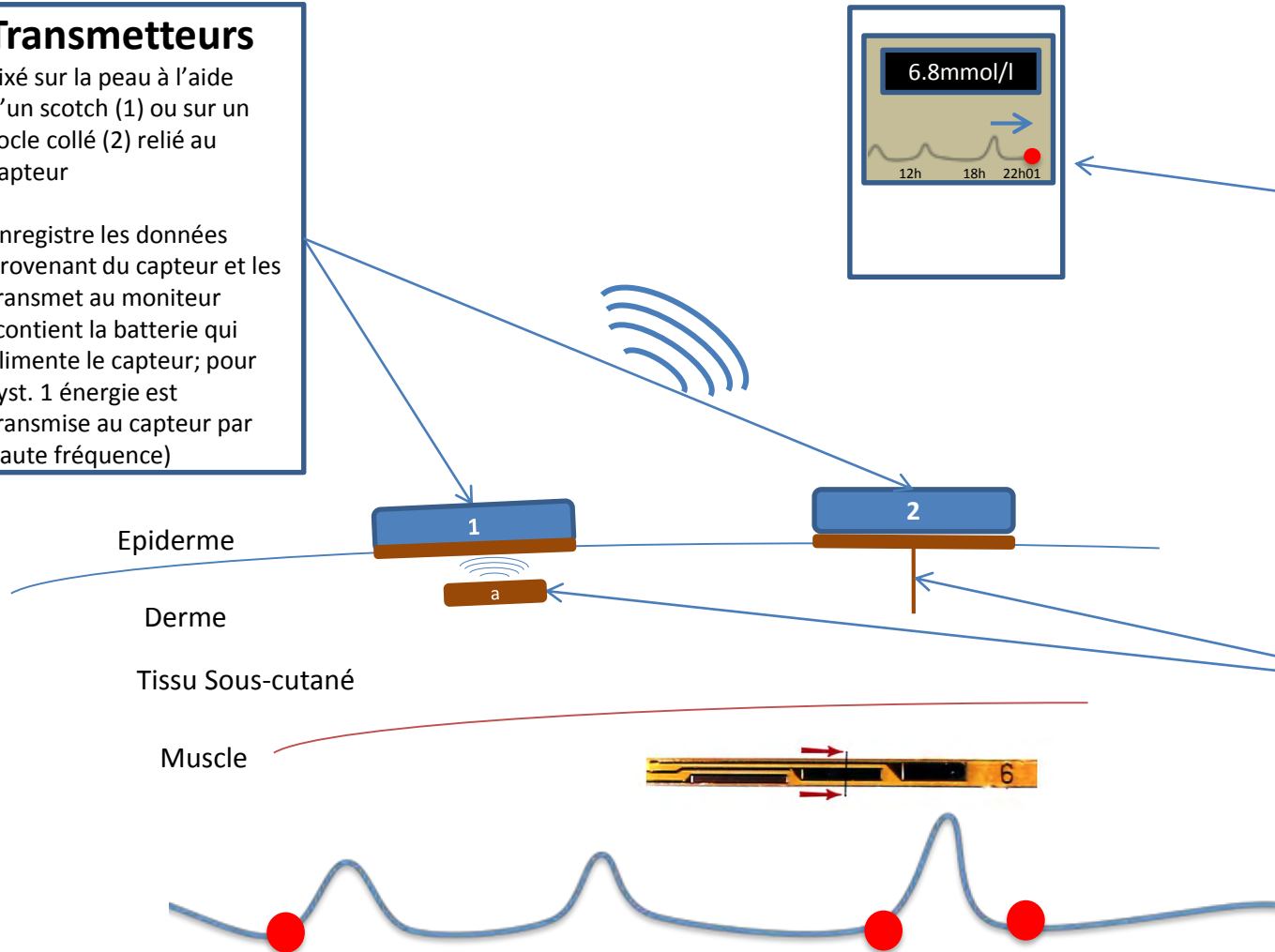
Transmetteurs

Fixé sur la peau à l'aide d'un scotch (1) ou sur un socle collé (2) relié au capteur

Enregistre les données provenant du capteur et les transmet au moniteur (contient la batterie qui alimente le capteur; pour syst. 1 énergie est transmise au capteur par haute fréquence)

Fixé sur la peau à l'aide
d'un scotch (1) ou sur un
socle collé (2) relié au
capteur

Enregistre les données
provenant du capteur et les
transmet au moniteur
(contient la batterie qui
alimente le capteur; pour
syst. 1 énergie est
transmise au capteur par
haute fréquence)



- smartphone
- lecteur dédié
- pompe à insuline

- Glycémie actuelle
- Profil glycémique (3-24h)
- Flèche de Tendance

Situé dans le milieu interstitiel (lié au socle (2) ou inséré (a))
Dispositifs qui contiennent le système de mesure en continu du glucose contenu dans le liquide interstitiel (glucose oxydase ou chimio-fluorescent)

Situé dans le milieu interstitiel (lié au socle (2) ou inséré (a))
Dispositifs qui contiennent le système de mesure en continu du glucose contenu dans le liquide interstitiel (glucose oxydase ou chimio-fluorescent)

Enregistre automatiquement >250 valeurs/j (calibration+/-)

Fiabilité élevée : 86% valeurs (2.2 mmol/l et 22 mmol/l)

Systèmes de FGM/CGM disponibles en Suisse en 2018

- Dexcom G4, G5*, G6*
- Medtronic (connect et minilink 2)
- Eversense
- Freestyle libre



Eléments sur lesquels la FDA s'est basée pour donner son accord:

- Etude de fiabilité entre G5 et glycémie veineuse (44 patients)
- Retour des patients
- Avis d'experts

*Aleppo et al. Diabetes Care 2017

Dangers: vrai vie et erreurs → ca arrive ! (100 cas rapportés)

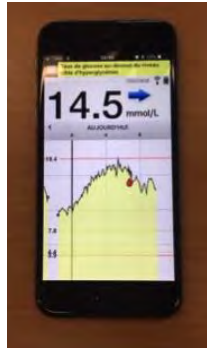
Situations pour lesquelles il existe un risque faible d'erreur:

Activité physique, resucrage, suivi post-prandial, etc.

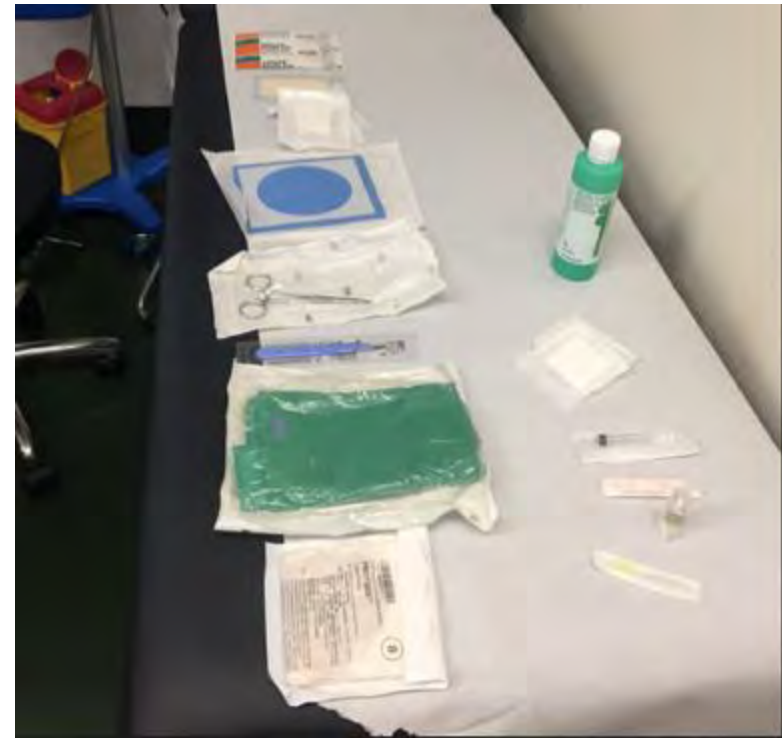
RISQUE MAXIMAL: lors d'ajout d'insuline de correction !

Eversense

Capteur cylindrique
implantable
(fluorescence)
Taille : 3x3x16mm



Capteur glycémique implantable



Transmetteur taille 40 x 40 x 14mm

Caractéristiques des systèmes de CGM

Companie	Dexcom®		Medtronic®			Senseonics®	Abbott®
Modèle	G4	G5	Ipro	Guardian connect	MiniMed Couplé G640	Eversense	Freestyle libre
Fonction diag.	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Update des valeurs	5 min	5 min		5 min	5 min	5 min	1 min
Calibrations/j	Oui 2x/j	Oui/non*	Oui 4x	Oui 2x	Oui 2x	4x initiation 2x/j	Non
Alarmes	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui+ vibration	Non
Flèches de Tendances	Oui	Oui	-	Oui	Oui	Oui	Oui
Mémoire récepteur	30 j (?)	Cloud	-	Cloud	3 mois	Cloud	60 jours
Batterie	Moniteur (4-7j)	Téléph.	20 min/6j	20 min/6j	20min/6j	15 min/jour	Moniteur 7jours

*Aleppo et al. Diabetes Care 2017

Fiabilité des CGMS



Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial

Diabetes Care 2017;40:63–68 | DOI: 10.2337/dc16-1525

Jort Kropff,¹ Pratik Choudhary,²
Sankalpa Neupane,³ Katharine Barnard,⁴
Steve C. Bain,⁵ Christoph Kapitza,⁶
Thomas Forst,⁷ Manuela Link,⁸
Andrew Dehennin,⁹ and J. Hans DeVries¹

Table 2—Accuracy of the CGM system versus YSI over time

Sensor accuracy, MARD (%), over the range of 2.2–22 mmol/L or 40–400 mg/dL

Day	MARD, % (n)	SD	95% CI	15 mg/dL or 20%,* transitioning at 75 mg/dL
0–180	11.6 (21,527)	11.2	11.5, 11.8	84.0%
1–30	11.6 (10,761)	11.4	11.4, 11.8	83.9%
31–60	11.2 (4,382)	9.8	10.9, 11.5	85.5%
61–90	11.4 (1,429)	10.5	10.9, 11.9	84.3%
91–120	11.9 (2,672)	11.6	11.5, 12.3	82.6%
121–150	12.0 (975)	12.6	11.2, 12.8	84.3%
151–180	12.9 (1,308)	12.6	12.2, 13.6	81.9%

In-clinic accuracy is assessed per venous YSI reference measurement. *Performance of the sensor stability was assessed by calculating the percentage of system readings within 15 mg/dL (for YSI ≤4.2 mmol/L or 75 mg/dL) or 20% (for YSI >4.2 mmol/L or 75 mg/dL) of the paired YSI values.

MARD: mean absolute relative difference for glucose level > 4.2 mmol/l (75mg/dl)

Table 3—Accuracy of the CGM system per glycemic range and rate of change

Sensor accuracy, MARD

Venous mmol/L (mg/dL)	Glycemic range			Rate of change			
	MARD, % (n) MAD, % (n)	SD	95% CI	Venous mmol/L/min (mg/dL/min)	Mean mmol/L (n) [mean mg/dL]	SD	95% CI
≤4.2 (75)	21.7 (1,057) 14.2 (1,057)	21.5 13.5	20.4, 23.0 13.4, 15.0	Decreasing glucose <−0.055 (−1)	15.6 (1,964) [280]	16.5	14.9, 16.3
4.2–10.0 (75–180)	11.9 (14,274) —	10.9 —	11.8, 12.1 —	Stable glucose −0.055, 0.055 (−1, 1)	10.7 (14,909) [193]	10.0	10.5, 10.8
>10.0 (180)	9.2 (6,196) —	7.8 —	9.0, 9.4 —	Increasing glucose >0.055 (1)	13.6 (2,443) [245]	10.7	13.2, 14.1

Accuracy is assessed per venous YSI reference measurements.

FreeStyle *libre*(FGM)

Premier glucomètre Flash



PEDIATRICDIABETES



ORIGINAL ARTICLE

Accuracy, satisfaction and usability of a flash glucose monitoring system among children and adolescents with type 1 diabetes attending a summer camp

Erik A. Hansen, Philippe Klee, Mirjam Dirlewanger, Thérèse Bouthors, Eglantine Elowe-Gruau, Sophie Stoppa-Vaucher, Franziska Phan-Hug, ... [See all authors](#) ▾

First published: 16 July 2018 | <https://doi.org/10.1111/pedi.12723>



Bolinder et al. Lancet 2016

Coûts

Système de mesure du glucose en continu (CGMS) avec fonction d'alarme Indications : patients traités par insuline (> 3 injections par jour), HbA1c > 8%/hypoglycémie sévère de degré II ou III/forme sévère de diabète instable			
Position LiMA : 21.05	Dexcom G4	Dexcom G5	Medtronic Connect
Transmetteur LiMA 21.05.01.00.2	Forfait par jour de CHF 2,65.- (CHF 965.-/an) Avant le 1.3.2018 : achat du transmetteur (CHF 963.-) ou location à CHF 3,50.-/jour (CHF 1274.-/an)		
Capteur du glucose LiMA 21.05.01.00.3	Forfait par jour : CHF 11,70.- (CHF 4258,80.-/an)		1 capteur : CHF 1134.-*/4536.-/an Prix du capteur XL (6 mois) ? Ne fait pas partie de la LiMA
Durée du capteur	7 jours	6 jours	84 jours XL : 160 jours
Avant 1.3.2018 Prix du capteur et total/an LiMA	Facturation par EO acheté CHF 75.- (4p/EO) → Prix max CHF 3900.-/an 21.05.02.01.3	Contrat de 40 EO/an (utilisation à 70%) CHF 70.- (10p/EO) → Forfait : CHF 2800.- (max. CHF 4200.-) 21.05.02.02.3	Capteur XL disponible dès le 16.05.2018 Hors LiMA car dispositif implanté
Moniteur/récepteur LiMA 21.05.02.03.3	Forfait par jour CHF 1,90.- (CHF 692.-/an)	Non applicable	Non applicable
Moniteur/récepteur	Location 12 mois (CHF 110.-/mois) Total par année : CHF 1320.- NB : avec le G5 pas de nécessité du moniteur (épargne CHF 1320.-)	Smartphone compatible (iOS apple uniquement pour l'instant)	Smartphone (iPhone et Android, liste sur site fabricant :
Annexes	Nouvelle demande tous les 12 mois Un changement pour un autre système est possible seulement après un délai de six mois		Coûts (soignants + matériel) Actuellement : CHF 1060.- Été 2018 avec capteur XL : CHF 500.-
Total/an (CHF)	5224.- (G5) 5916.- (G4 ou G5+moniteur)	5224.-	6561.-

Coûts

Tableau 3 Coûts comparatifs entre suivi par glycémie capillaire et suivi avec système Abbott

*Les coûts ont été indiqués en prenant comme hypothèse la réalisation de 5 glycémies capillaires quotidiennes et le fait de changer de lancettes régulièrement.

LiMA : liste des moyens et appareils auxiliaires.

Système de mesure du glucose Flash (FGM) (capteurs précalibrés avec visualisation sur demande des valeurs)		Bandelettes pour glycémie capillaire
	Prix	Prix
Lecteur (un appareil tous les trois ans) LiMA	CHF 65,30.- LiMA : 21.06.01.00.1	Entre CHF 30.- et 120.-
Système (LiMA) Prix par unité Prix annuel maximum	Capteur (21.06.02.00.1) CHF 65,30.- (14 jours) 27 x CHF 65,30.-	Bandelette LiMA : (21.03.01.01.1) CHF 0,79.- (5 par jour) 365 x CHF 3,95.-
Lancettes	En réserve	CHF 0,125.- par unité Boîte de 200 : CHF 25,00.- 21.03.01.02.1
Prix (TVA incluse) annuel	CHF 1878.-	CHF 1562.-*

Coûts cachés :

vente en pharmacie des FGM: 13-17.- supplément pharmacie, non remboursé

Vente en pharmacie des bandelettes : suppléments à pister

Systèmes de mesure du glucose en continu et EBM

EBM et CGMS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

JDRF, NEJM, 2008

Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes

The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group*



Données limitées en faveur de l'efficacité des CGMS pour améliorer l'équilibre glycémique (children, adults and patients).

Patients qui en bénéficient le plus sont ceux mis sous pompe à insuline + CGMS

2012

FreeStyle *libre*(FGM)

Premier glucomètre Flash



Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial

Jan Bolinder, Ramiro Antuna, Petronella Geelhoed-Duijvestijn, Jens Kroger, Raimund Weitgasser

	Intervention (n=119)	Control (n=120)
Men	77 (65%)*	59 (49%)*
Women	42 (35%)	61 (51%)
Race		
White	119 (100%)	119 (99%)
Black	0	1 (1%)
Age (years)	42 (33-51)	45 (33-57)
BMI (kg/m ²)	25.2 (3.6)	24.8 (3.5)
Duration of diabetes (years)	20 (13-27)	20 (12-32)
Screening HbA _{1c} (%) (mmol/mol)	6.7 (0.5); 50.1 (5.7)	6.7(0.6); 50.2 (6.5)
Self-reported blood glucose frequency per day	5.4 (2.0)	5.6 (2.3)
Insulin administration method		
Multiple daily injections	81 (68%)	80 (67%)
Continuous subcutaneous insulin infusion	38 (32%)	40 (33%)
Insulin, total daily dose		
Basal (units)	25.7 (13.9)	20.9 (10.0)
Bolus (units)	24.2 (13.5)	22.2 (13.4)
Continuous subcutaneous insulin infusion (units)	41.4 (17.1)	35.9 (15.6)

Data are n (%), median (IQR), or mean (SD). *p=0.0153.

Table 1: Baseline characteristics



Bolinder et al. Lancet 2016

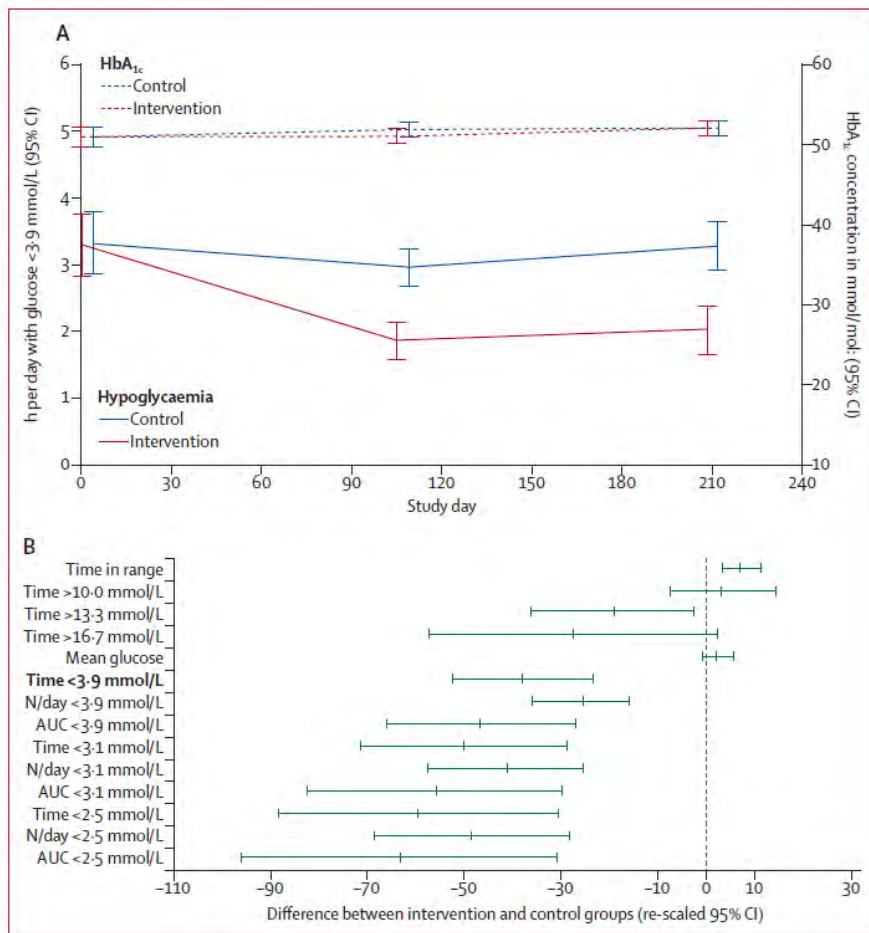


Figure 2: Difference in groups for changes in time with hypoglycaemia and HbA_{1c} (A) and with glucose higher or lower than glycaemic thresholds (B)

Conclusions:

- Hypoglycémies sont fréquent chez les patients avec un DT1 et une HbA_{1c} optimale
- **L'utilisation du FGM (> 15 scan/j) permet de réduire le temps passé en hypoglycémie, sans élévation de l'HbA_{1c}**
- Scores de satisfaction sont améliorés
- **5% des utilisateurs ont quitté l'étude suite à des effets secondaires (cutanés)**

Bolinder et al. Lancet 2016

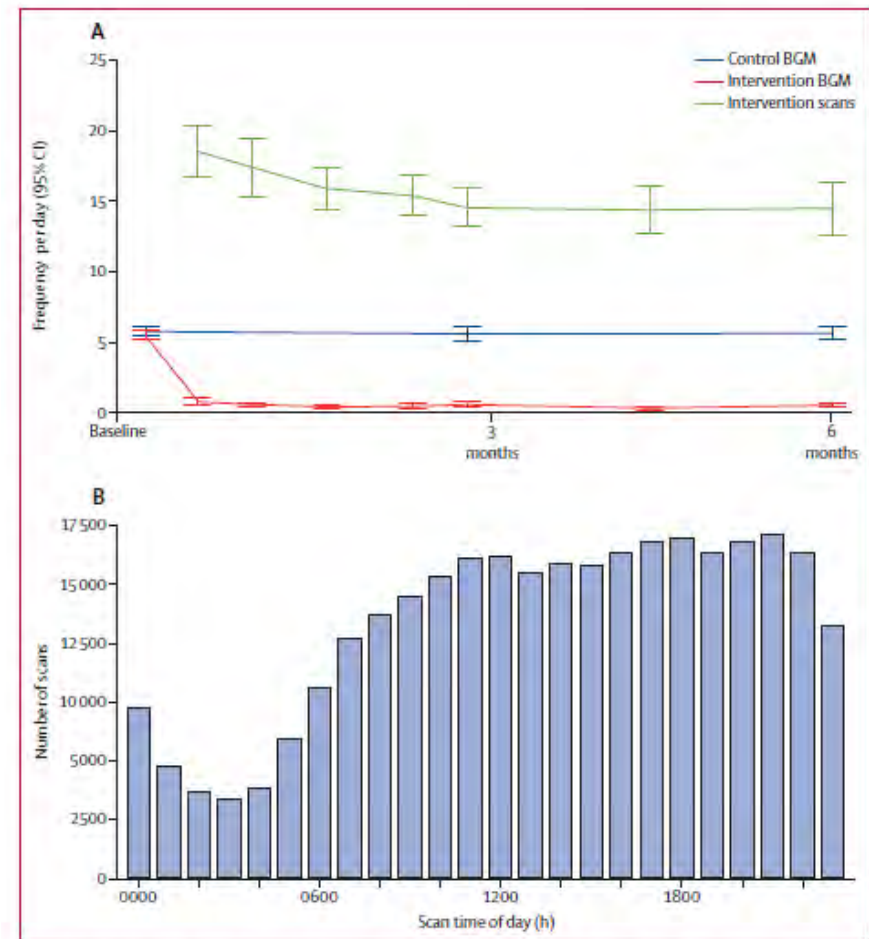


Figure 4: Glucose monitoring frequency (A) and total number of scans by time of day in the intervention group (B). Number of scans performed across all intervention participants over 6 months by time of day. BGM=blood glucose monitoring.

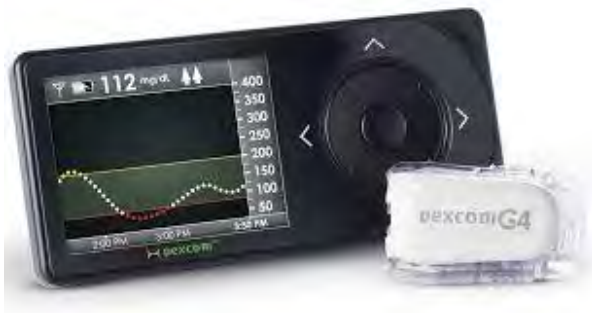
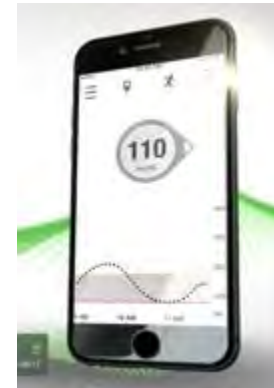
Diamond study

Research

JAMA | Original Investigation

Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections The DIAMOND Randomized Clinical Trial

Roy W. Beck, MD, PhD; Tonya Riddlesworth, PhD; Katrina Ruedy, MSPH; Andrew Ahmann, MD; Richard Bergenstal, MD; Stacie Haller, RD, LD, CDE; Craig Kollman, PhD; Davida Kruger, MSN, APN-BC; Janet B. McGill, MD; William Polonsky, PhD; Elena Toschi, MD; Howard Wolpert, MD; David Price, MD; for the DIAMOND Study Group



Lancet Diabetes Endocrinol. 2017

Key Points

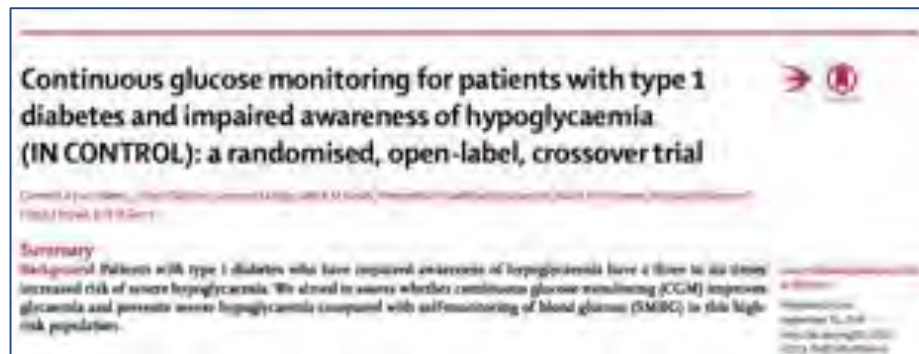
Question For adults with type 1 diabetes who are using multiple daily insulin injections, does continuous glucose monitoring improve hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels compared with self-monitored blood glucose management?

Findings In a randomized clinical trial of 158 adults with type 1 diabetes, there was a significantly greater decrease in HbA_{1c} level during 24 weeks with continuous glucose monitoring vs usual care (−1.0% vs −0.4%).

Meaning Continuous glucose monitoring resulted in better glycemic control compared with usual care, but further research is needed to assess clinical outcomes, as well as effectiveness, in a typical clinical population.

Indications au CGMS

- Patients avec un diabète de type 1
- Patients traités par multi-injections d'insuline
 - Améliore l'équilibre du diabète
 - Diminue la durée du temps passé en hypoglycémie
 - Réduit le risque d'hypoglycémie en cas d'insensibilité aux hypoglycémies



Lancet Diabetes and Endocrinol, 2016

Etudes disponibles sur l'utilisation des CGMS dans le DT2

Table 2
Studies demonstrating improved HbA1C.

Author	Date	Population	Design	# Subjects	Results and Caveats
Mohan	2016	Adult/T2	Prospective non-randomized	149	HbA1C decrease 0.6% in 3 months; therapy changes made in 84.2% of subjects; Subjects with therapy changes had a mean change in HbA1C of 0.7% compared with subjects who did not have therapy changes (0.43%). May be selection bias.
Young	2015	Adult/T2	RCT	35	Decrease 0.61% HbA1C from baseline to study completion (3 months):
Kim	2014	Adult/T2	Retrospective review with propensity matching 1:5	65	HbA1C decrease 0.5% in the 45 patients on oral agents at 3 months. There may have been selection bias.
Blackberry	2014	Adult/T2	RCT	92	HbA1C decreased 2.7% with CGM vs. 2.4% with SMBG. Glulisine was initiated in 26/48 in the CGM group vs. 7/44 in the SMBG group; p = 0.001. There were two interventions: GP's and CGM
Leinung	2014	Adult/T2	Retrospective chart review	37	HbA1C decreased by 0.5% overall with those in the mainly hyperglycemic group (N = 19) decreasing from 9.8% to 9.0%, p = 0.03; in the mainly hypoglycemic group from 9.0% to 8.5% (N=4), p = 0.02. May be selection bias.
Pepper	2012	Adult/T1 and T2 on insulin	Retrospective chart review	102	No change in HbA1C (7.7% vs. 7.8%). May be selection bias. No description of therapy changes and no analysis of hypoglycemia.
Cosson	2009	Adult/T2 on insulin only	RCT vs. BG meters	25	HbA1C 0.63% at 3 months. Used micro-dialysis device for 48 h. 41% (20/48) of the randomized patients failed to complete the study. Details of the treatment changes were not provided.
Allen	2008	Adult/T2	RCT	52	Decrease in HbA1C of 1.2% with while control group decreased 0.3%; p = 0.05.
Murphy	2008	Adult Pregnant T2 on insulin	RCT	25	A1C and macrosomia were reduced with retrospective CGM done every 4–6 weeks.

Lu et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care sept. 2018 (epub)

R. Vigersky, M. Shrivastav / Journal of Diabetes and Its Complications 31 (2017) 280–287

Short- and Long-Term Effects of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes

ROBERT A. VIGERSKY, MD¹
STEPHANIE J. FONDA, PhD¹
MARY CHELLAPPA, MD¹

M. SUSAN WALKER, PhD¹
NICOLE M. EHRLHARDT, MD²

decision support and facilitate the sharing of information, a significant number of type 2 diabetic subjects remain suboptimally

OBJECTIVE—To determine whether short-time, real-time (RT-CGM) has long-term salutary glycemic effects in patients with prandial insulin.

Heterogeneity of Responses to Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Patients With Type 2 Diabetes and Its Implications for Application

STEPHANIE J. FONDA, PhD¹
SARA J. SALKIND, MA¹
M. SUSAN WALKER, PhD, RN, CDE¹

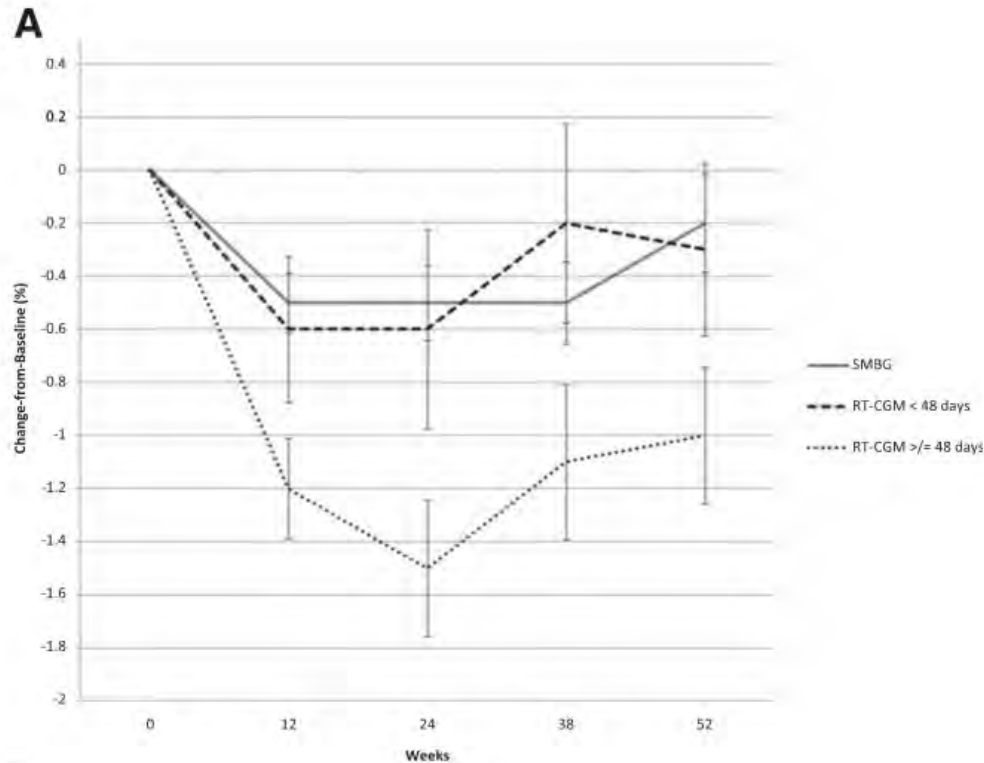
MARY CHELLAPPA, MD¹
NICOLE EHRLHARDT, MD²
ROBERT A. VIGERSKY, MD¹

OBJECTIVE—To characterize glucose response patterns of people who wore a real-time continuous glucose monitor (RT-CGM) as an intervention to improve glycemic control. Participants had type 2 diabetes, were not taking prandial insulin, and interpreted the RT-CGM data independently.

taking prandial insulin, have observed similar improvements in glycemia.

Owing to fluctuations around the mean, people with the same A1C can have different glycemic variability (6,7). Some researchers have proposed that higher glycemic variability may increase the risk for diabetes complications (8–10) through increased oxidative stress

Short- and Long-Term Effects of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes



- Effets résiduel sur l'HbA1c à 52 sem. Après 12 sem. Intervention RT-CGM
- Données montrent une amélioration HbA1c jusqu'à 24 sem. Qui s'atténue mais Hba1c ne revient pas à valeur initiale.
- Utilisation périodique du RT-CGM bénéfique
- Pas effet négatif sur qualité de vie

Choix du système de CGM

- **Indications médicales**
 - **HbA1c > 8%**
 - **Hypoglycémie**
 - **Variabilité glycémique**
- **Absence d'indication en cas de diabète de type 2 non traité par multi-injections d'insuline**
- **Quel type de patient**
 - Forlenza GP, Argento NB, Laffel LM. Practical considerations on the use of continuous glucose monitoring in pediatrics and older adults and nonadjunctive use. Diabetes Technol Ther 2017;19:S13-20.
 - Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens : a 1-year multicenter study. Diabetes Care 2012;35:965-71.
- **Les coûts (LiMA)**
 - Huang ES, O'Grady M, Basu A, et al. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2010;33:1269-74.

CGM/FGM et EBM

SPECIAL FEATURE

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Anne L. Peters (chair), Andrew J. Ahmann, Tadej Battelino, Allison B. Hirsch, M. Hassan Murad, William E. Winter, and Howard

Kock School of Medicine (A.L.P.), University of Southern California, Los Angeles; Harold Schenker Diabetes Health Center (A.J.A.), Oregon Health & Science Univ 97239; Department of Medicine (T.B.), University of Ljubljana and University Children's Hospital, Slovenia; Endocrine and Diabetes Care Center (A.E., I.B.H.), University Center, Seattle, Washington 98195; Mayo Clinic Evidence-based Practice Center Minnesota 55905; UP Diabetes Institute (W.E.W.), University of Florida, Gainesville; Joslin Diabetes Center (H.W.), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02

Diabetes Care Volume 40, December 2017



International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring

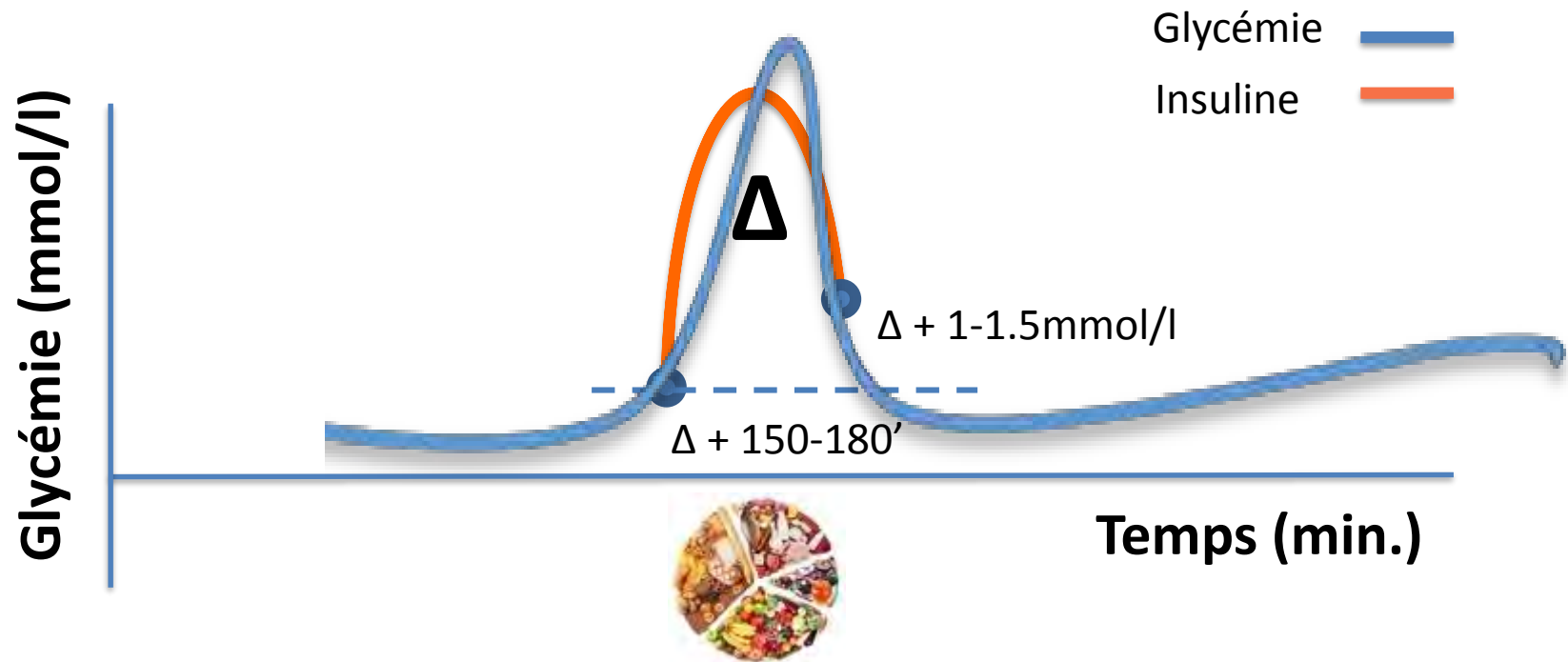
Diabetes Care 2017;40:1631–1640 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>

(J Clin Endocrinol Metab 101: 0000

“...clear criteria for matching people with diabetes to the most appropriate glucose monitoring methodologies, as well as standardized advice about how best to use the new information they provide, have yet to be established...”

CGM et pratique clinique

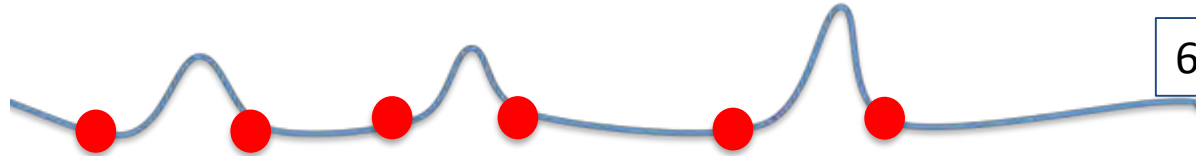
- Gestion des CGMS dans le suivi des patients
- Arrivée des systèmes de pancréas artificiel



Utilisation pratique de la CGM

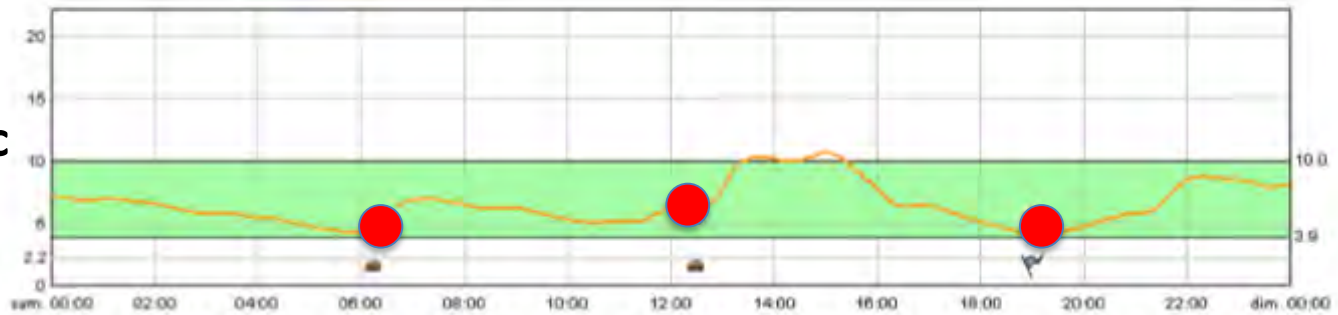
Glycémies

- 1-7 glycémies/j



6 valeurs / jour

sam. 8 nov. (mmol/l) Capteur



Sys. diagnostic

- 280 valeurs /j
- Tracés de 7 jours

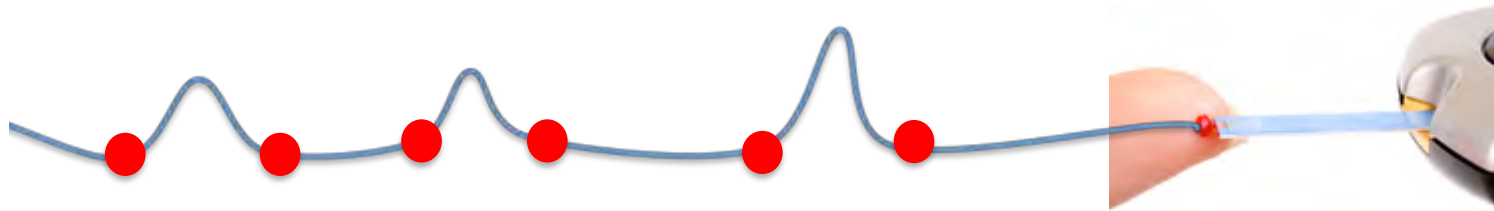
12.7mmol/l

CGM

- 280 valeurs /j
- Flèches tendance

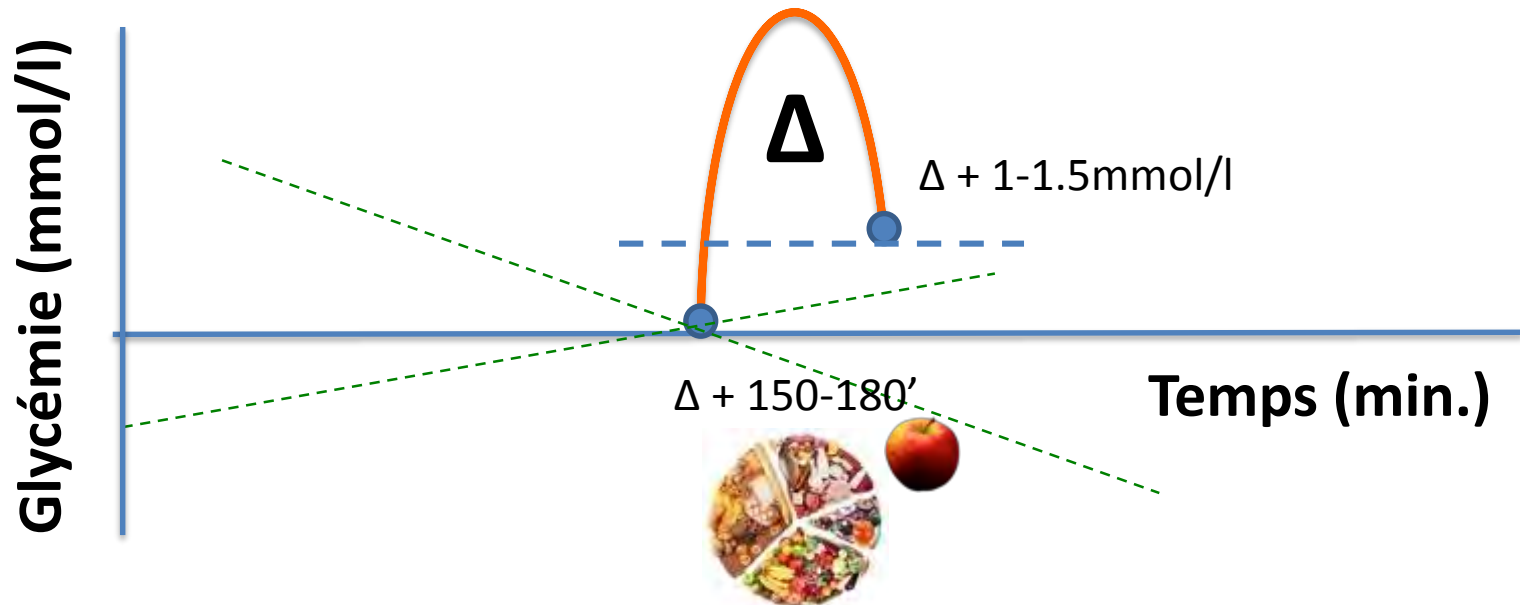


Interprétation et intégration de la ligne de base



→ Approche anticipative

→ Approche prédictive



Ressentis et réalités des tracés de CGM

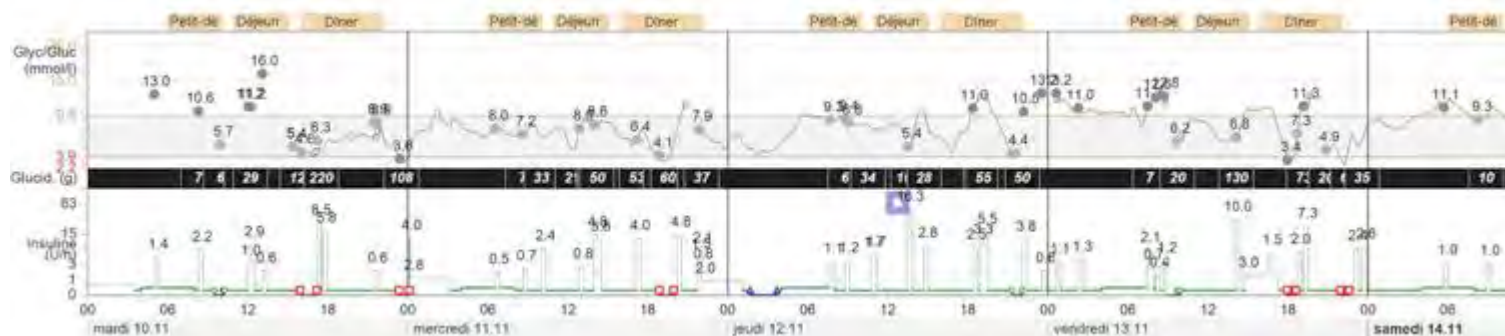


Tableau de gestion du traitement
05.11.2015 - 19.11.2015

Créé : 19.11.2015 15:09:09

Page 1/27

Sources données : MiniMed 640G, MMT-1511/1711 (NG1017293H)



Over-bolus

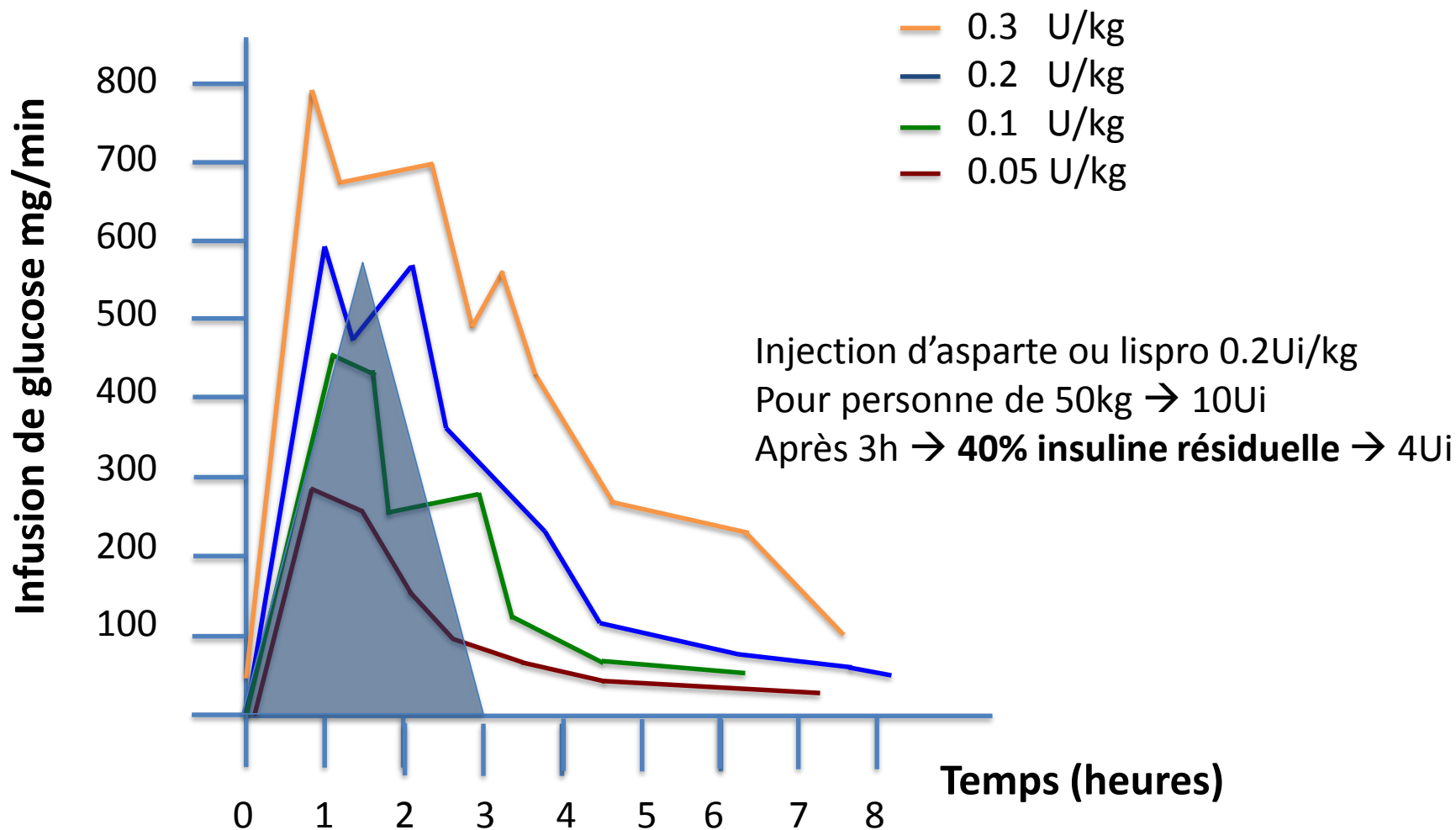
Nouvelles problématiques liées à la CGM

- Intolérance vis à vis de la persistance d'hyperglycémies
- Non prise en compte de l'action de l'insuline
- Focalisation excessive sur le profil glycémique
- Risque de burn out, découragement, etc.

Notions sur l'insulinothérapie nécessaires à l'interprétation des courbes de CGM

Variabilité d'action et Insuline résiduelle

Insulines rapides

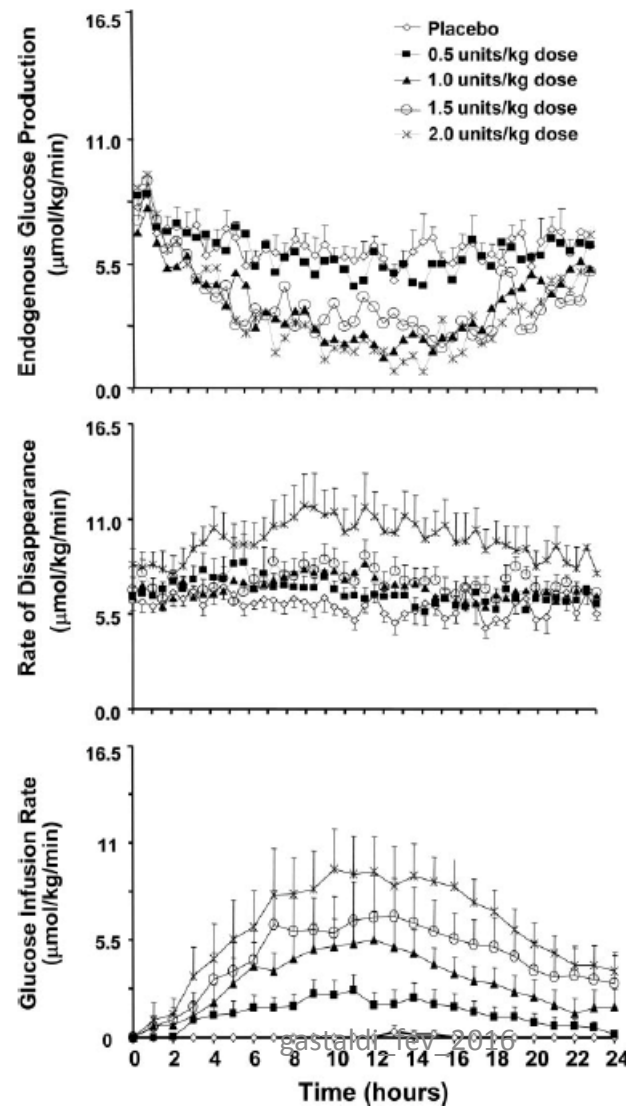


Dose-Response Effects of Insulin Glargine in Type 2 Diabetes

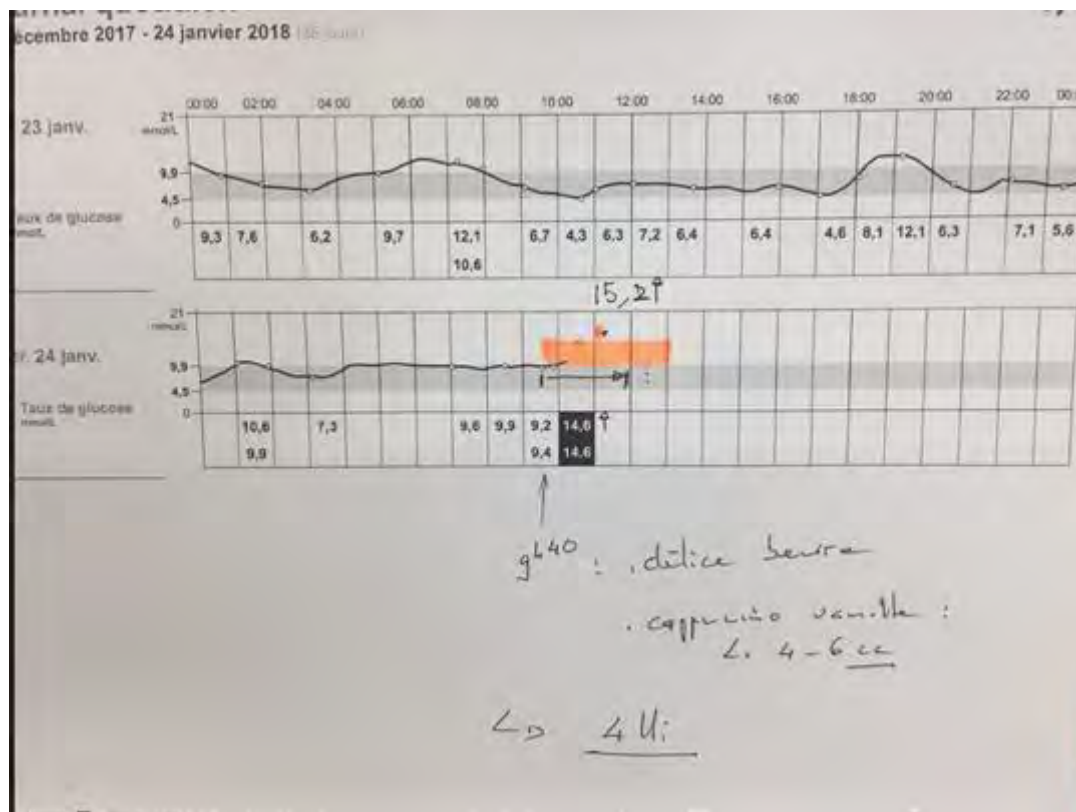
ZHIHUI WANG, MD¹
MAKA S. HEDRINGTON, MD²
NINO GOGITIDZE JOY, MD²
VANESSA J. BRISCOE, PHD, NP¹
M. ANTOINETTE RICHARDSON, RN²

LISA YOUNK, BS²
WENDELL NICHOLSON, BS¹
DONNA B. TATE, MS²
STEPHEN N. DAVIS, MBBS^{1,2}

compared three doses of glargine (0.4, 0.8, and 1.4 units/kg) in type 2 diabetes during 24-h clamp studies using the Biostatator. However, because the Biostatator has been reported to limit maximal



Comment l'expliquer en pratique



Utiliser les rapports et le quotidien



Finalement j'ai vraiment bien fait de ne pas me piquer en rentrant au travail 😊 merci.

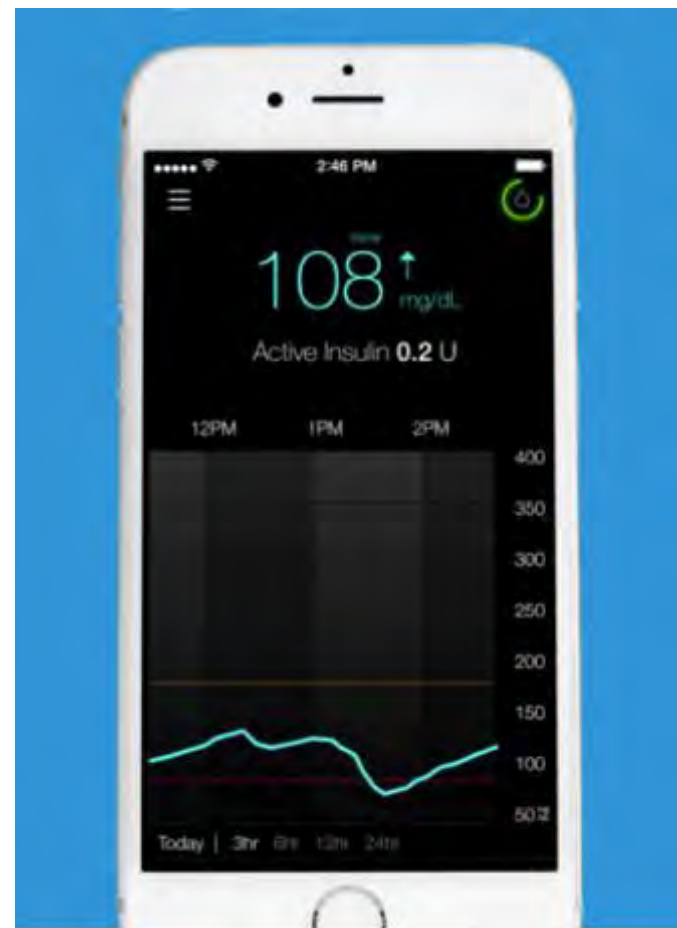
Belle soirée

S

23.11.2017

Gestion des flèches de tendance

- QUIZ : quelle glycémie aura ce patient dans 1h ?



Significations des Flèches

Tableau 4 Signification des flèches de tendances

Il existe deux inclinaisons différentes pour les flèches de tendances ↗ ↗ avec des significations différentes en fonctions des fabricants. Dans les notices, ces vitesses de variation du taux de glucose sont généralement exprimées par minutes et non en heure.

Variation prédite du taux de glucose/heure	Systèmes de mesure en continu du glucose (CGMS)			Mesure flash du glucose (FGM)
	Dexcom	Medtronic	Roche	Abbott
	G4 et G5		Eversense	Freestyle libre
3,3-6,7 mmol/l par heure	↗ ou ↘	↑ ou ↓	Selon les réglages de l'utilisateur	↗ ou ↘
7-10 mmol/l par heure	↑ ou ↓	↑↑ ou ↓↓	Selon les réglages de l'utilisateur	↑ ou ↓
12 mmol/l par heure	↑↑ ou ↓↓	↑↑↑ ou ↓↓↓	Selon les réglages de l'utilisateur	

ENDOCRINE PRACTICE, HOW PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES TRANSLATE CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING DATA INTO DIABETES MANAGEMENT DECISIONS

Jeremy Pettus, MD1, David A. Price, MD, FACE2, Steven V. Edelman, MD

2015 AACE.

3.3-6.7 mmol/l par heure

7.0-10 mmol/l par heure

12 mmol/l par heure

	Indication	Recommended Insulin Dosage Adjustment ^{†§}	Participants' Reported Insulin Dosage Adjustment
→	Constant: Glucose is steady – not increasing/decreasing more than 1 mg/dL per minute	No change	N/A
↗	Slowly Rising: Glucose is rising 1-2 mg/dL per minute	10% Higher	
↑	Rising: Glucose is rising 2-3 mg/dL per minute	20% higher	111% higher
↑↑	Rapidly Rising: Glucose is rising more than 3 mg/dL per minute	20% higher	140% higher
↘	Slowly Falling: Glucose is falling 1-2 mg/dL per minute	10% lower	
↓	Falling: Glucose is falling 2-3 mg/dL per minute	20% lower	40% lower
↓↓	Rapidly Falling: Glucose is falling more than 3 mg/dL per minute	20% lower	42% lower

Pourquoi une telle différence ?

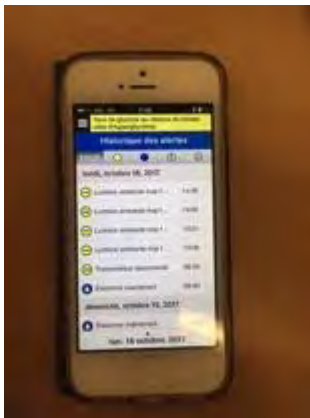


Lag time
Précision de la glycémie

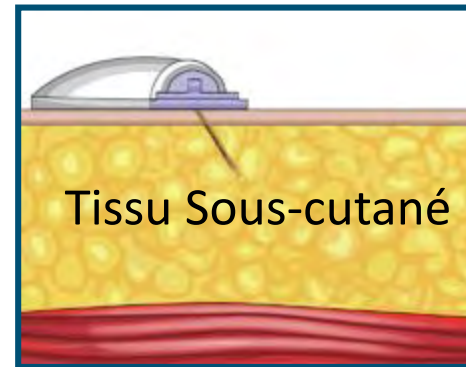


8H après la pose
→ Imprécision des premières 24h

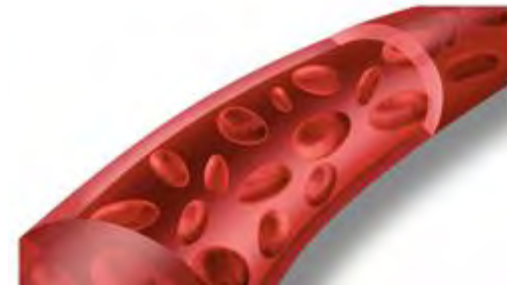
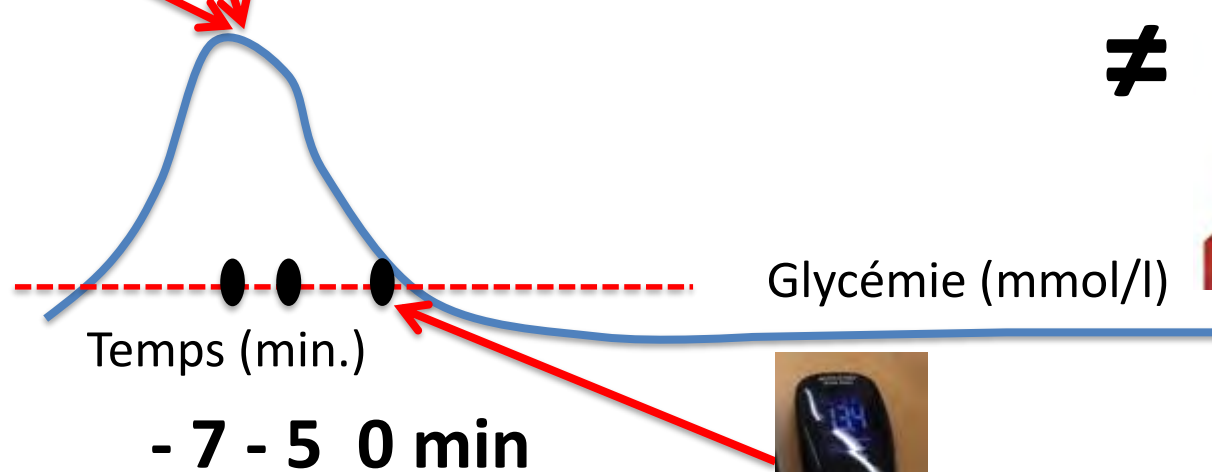
Puis-je avoir confiance en mon capteur ?



Lag time



≠

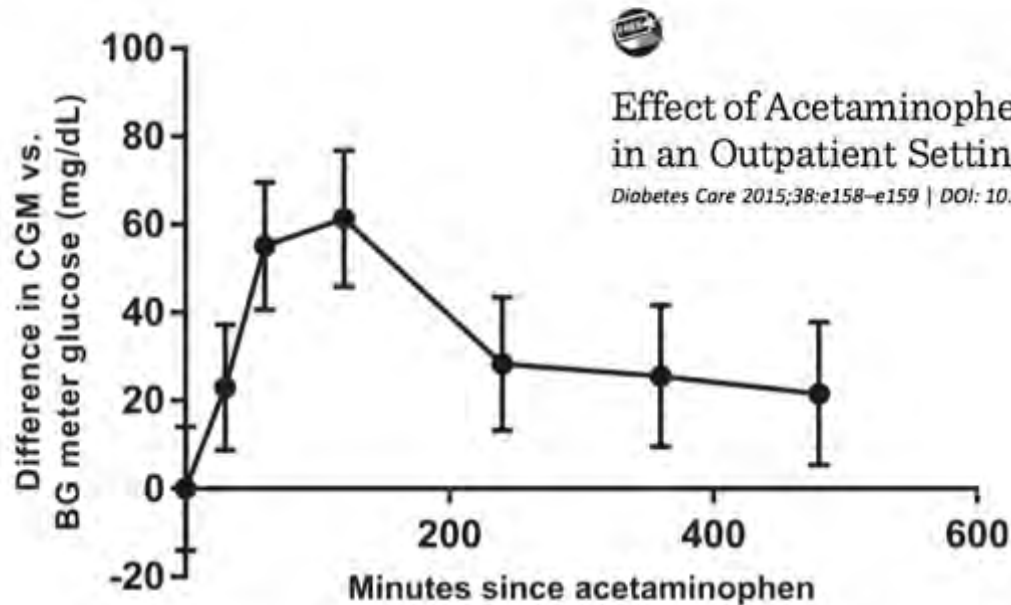


Il existe un délai physiologique de 5 min pour que l'équilibre se fasse entre la glycémie veineuse et le glucose interstitiel

Problèmes techniques

e158

Diabetes Care Volume 38, October 2015



Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting

Diabetes Care 2015;38:e158–e159 | DOI: 10.2337/dc15-1096

David M. Maahs,¹ Daniel DeSalvo,²
Laura Pyle,¹ Trang Ly,² Laurel Messer,¹
Paula Clinton,² Emily Westfall,¹
R. Paul Wadwa,¹ and
Bruce Buckingham²

Figure 1—Least squares means and 95% CIs for difference between CGM glucose and BG meter glucose by time point.

1000 mg Acetaminophen falsely elevates CGM glucose values compared with BG meter values.

→ 3.4 mmol/l after 120'

→ > 1.0 mmol/l over 8 h

Problématiques techniques

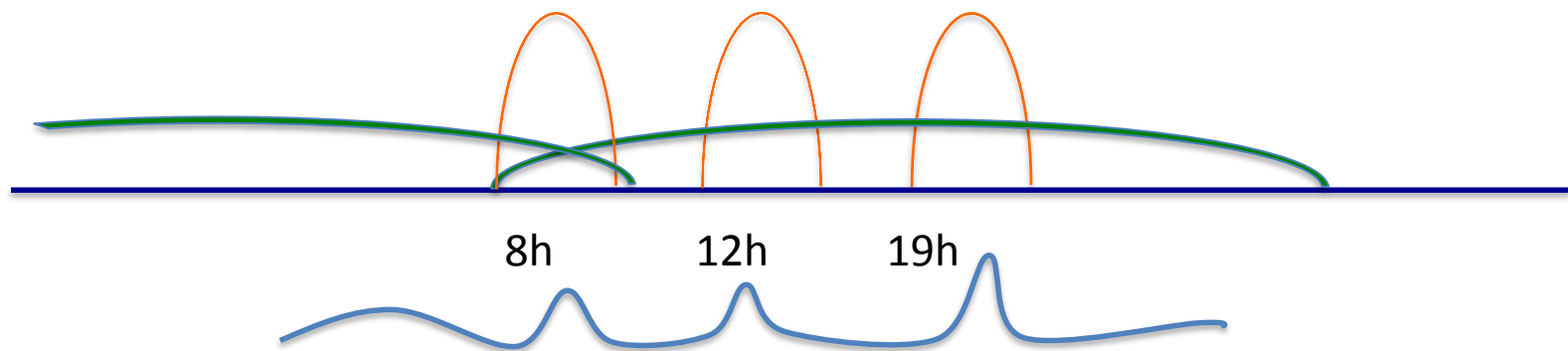
- Enseignement spécifique à la CGM
- Téléchargement des tracés et temps de discussion
- Précision des CGM
- Calibration lors d'une phase d'instabilité glycémique
- Substances influencent la mesure des CGMs
- Site de pose du CGM
- Batterie du téléphone
- Perte du lecteur
- Alarmes
- Standardisation des données
- ...

Nouvelles technologies même difficultés



Le pancréas artificiel

un système permettant une adaptation **automatisée** de la perfusion d'insuline en fonction des variations prévues ou inattendues de la glycémie.



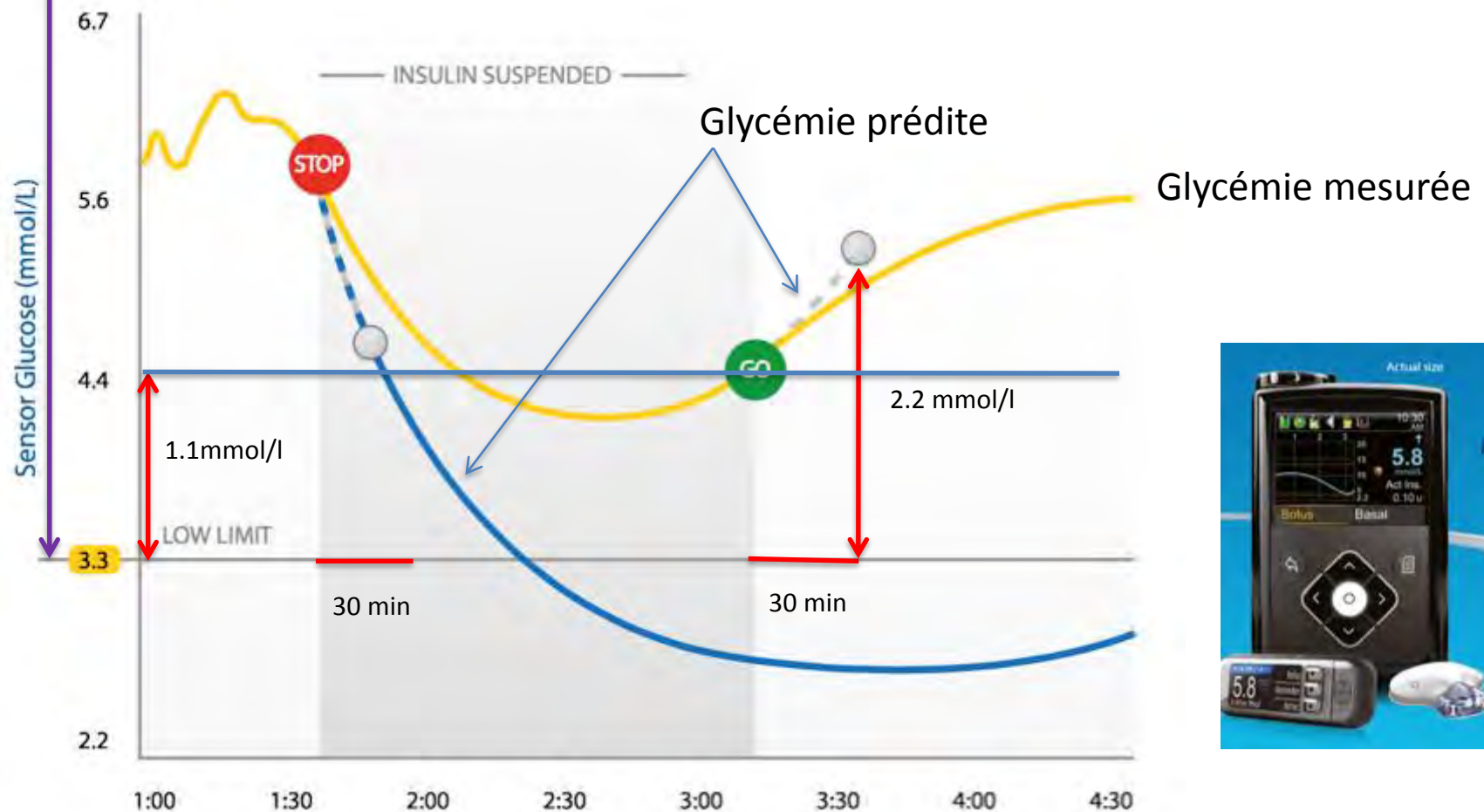
Avancées technologiques disponibles en Suisse

1. Glycémies → 1980
2. Pompes à insuline s/c → 1980
3. Senseurs glycémiques → 1999
4. Couplage Pompe-senseur → 2009
5. Pompe-senseur (arrêt hypo) → 2013
6. Senseurs glycémiques (Téléphone) → 2016
7. Lecteurs à glycémie Flash → 2016
8. Pompe-senseur (algorithme intelligent) → 2016
9. **Pancréas artificiel** → **déc. 2018**

L'algorithme minimize hypo s'active seulement à partir de 3.9 mmol/l au dessus du seuil fixé (ici 3.3mmol/l) soit : 7.2 mmol/l.

Aujourd'hui en 2016

Minimise hypo



Algorithme prédictif intégré au couple pompe + senseur

Pancréas artificiel (vie réelle)

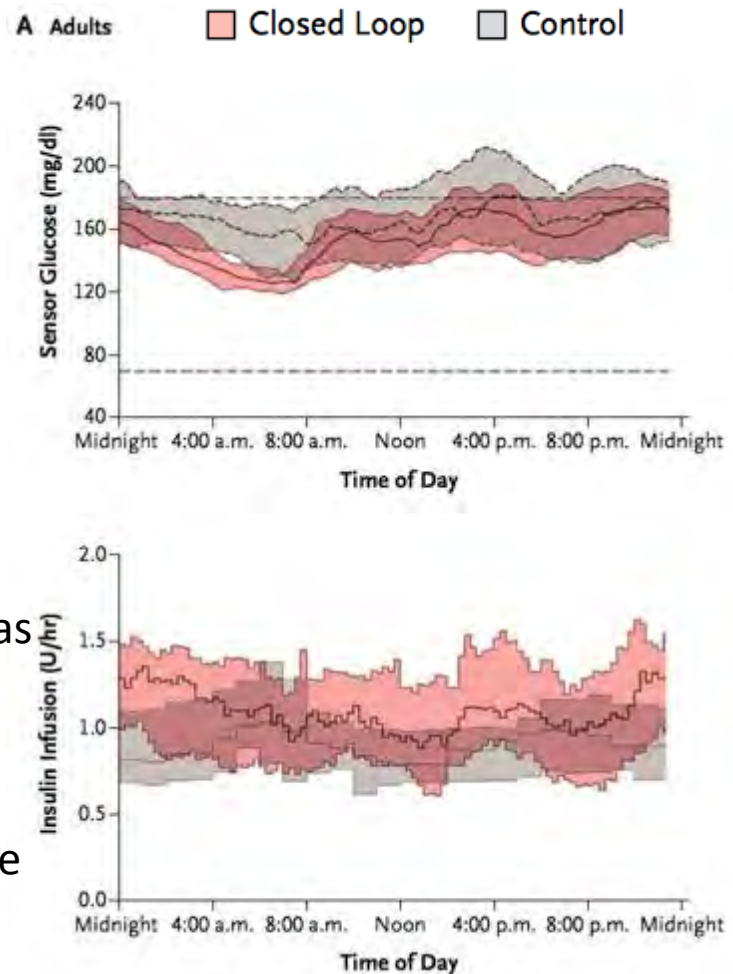
Pompe, senseur et algorithme pdt 12 semaines

ORIGINAL ARTICLE

Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes

H. Thabit, M. Tauschmann, J.M. Allen, L. Leelarathna, S. Hartnell, M.E. Wilinska, C.L. Acerini, S. Dellweg, C. Benesch, L. Heinemann, J.K. Mader, M. Holzer, H. Kojzar, J. Exall, J. Yong, J. Pichierri, K.D. Barnard, C. Kollman, P. Cheng, P.C. Hindmarsh, F.M. Campbell, S. Arnolds, T.R. Pieber, M.L. Evans, D.B. Dunger, and R. Hovorka, for the APCam Consortium and AP@home Consortium*

- Adaptation automatisée de l'insuline grâce à algorithme (tél. portable) hormis pour les repas !
- 12 semaines d'utilisation à domicile
- HbA1c 7.6% → 7.3%
- Nb: Survenue d'hypoglycémies sévères lorsque senseur et pompe se déconnectent!



This article was published on September 17, 2015, at NEJM.org.

iLet bionic pancreas

iLet



Beta Bionics

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes

Steven J. Russell, M.D., Ph.D., Firas H. El-Khatib, Ph.D., Manasi Sinha, M.D., M.P.H., Kendra L. Magyar, M.S.N., N.P., Katherine McKeon, M.Eng., Laura G. Goergen, B.S.N., R.N., Courtney Balliro, B.S.N., R.N., Mallory A. Hillard, B.S., David M. Nathan, M.D., and Edward R. Damiano, Ph.D.

ABSTRACT

5 jours (20 adultes et 32 ado)

Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial



Steven J Russell, Mallory A Hillard, Courtney Balliro, Kendra L Magyar, Rajendranath Selagamsetty, Manasi Sinha, Kerry Grennan, Debbie Mondesir, Laya Ekhlaspour, Hui Zheng, Edward R Damiano, Firas H El-Khatib

2016

5 jours (19 Enfants 6-11 ans)

Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial



Firas H El-Khatib, Courtney Balliro, Mallory A Hillard, Kendra L Magyar, Laya Ekhlaspour, Manasi Sinha, Debbie Mondesir, Arjan Esmaili, Celia Hartigan, Michael J Thompson, Samir Malkani, J Paul Lock, David M Harlan, Paula Clinton, Eliana Frank, Darrell M Wilson, Daniel DeSalvo, Lisa Norlander, Trang Ly, Bruce A Buckingham, Jamie Diner, Milana Dazube, Laura A Young, April Galey, M Sue Kirkman, John B Buse, Hui Zheng, Rajendranath R Selagamsetty, Edward R Damiano, Steven J Russell

12.2016

11 jours (43 adultes, sport et conduite)

In silico project

26 variables à prendre en compte pour modéliser mathématiquement l'équation nécessaire à l'homéostasie du glucose



In silico trials (2007 acceptance FDA)

B. Kovatchev

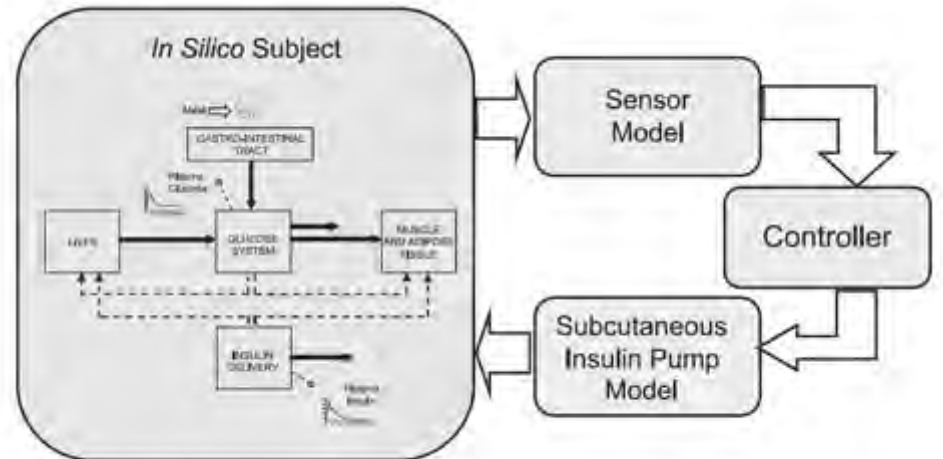


FIG. 5. Principal component of the type 1 diabetes simulator: a model of the glucose-insulin system, a model of the sensor, a model of the insulin pump and subcutaneous insulin kinetics, and the controller to be tested.

Cobelli et al. Diabetes, Nov. 2011

Le traitement du diabète

Gestion de l'insulinothérapie et Technologie

Gestion de l'alimentation

Gestion de l'activité physique

Connaissances de la maladie

Indications pour les imprévus

Soutien psycho-social

- Smart C, Aslander-van VE, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12: 100-117.
- Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, et al. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12: 154-68.
- Swift PG. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12: 51-57.
- Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12: 146-153.
- Betts P, Brink S, Silink M, et al. Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12: 169-174
- Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12: 175-184.

Challenges liés à la technologie

Mise à disposition de la technologie pour le plus grand nombre à un coût abordable

Identifier les patients avec un DT2 qui vont bénéficier d'un CGMS

- Insuffisance rénale

- Gastroparésie

- Insensibilité aux hypoglycémies

Nécessité d'enseignement pratique (équipes spécialisées)

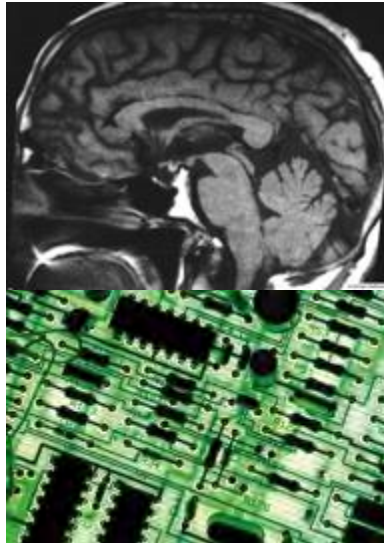
Anticiper les situations imprévues

Simplifier la gestion au quotidien du diabète

Technologie augmente les comportements favorables à la santé

« Ce qui compte ne peut pas toujours être compté, et ce qui peut être compté ne compte pas forcément. »

A. Einstein



Merci pour votre attention