HAL
open science

Évaluation d'un nouvel algorithme d'insulinothérapie en boucle semi-fermée, en période prandiale : l'étude pilote Diabeloop SP6-0

Marie-Aude Quémerais Durieu

To cite this version:

Marie-Aude Quémerais Durieu. Évaluation d'un nouvel algorithme d'insulinothérapie en boucle semi-fermée, en période prandiale : l'étude pilote Diabeloop SP6-0. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01062616

HAL Id: dumas-01062616

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062616

Submitted on 10 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014 N°

Evaluation d'un nouvel algorithme d'insulinothérapie en boucle semi-fermée, en période prandiale : L'étude pilote Diabeloop SP6-0

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Marie-Aude QUÉMERAIS DURIEU

Née le 10/10/1985, A Sainte Foy-lès-Lyon

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 5 Septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Mr le Professeur Serge HALIMI.

Membres du jury :

Mr le Professeur Pierre-Yves BENHAMOU, directeur de thèse.

Mr le Professeur Olivier CHABRE.

Mr le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI.

Mme le Docteur Anne SPITERI.

La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Serge Halimi :
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. L'étendue de vos connaissances médicales et votre incroyable talent pour les exposer n'ont cessé de m'impressionner tout au long de l'internat. Merci pour vos encouragements (d'une très grande valeur à mes yeux !) et pour le rayonnement que vous apportez à notre spécialité.

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves Benhamou :
Je vous remercie de votre investissement considérable dans ma formation. Merci pour vos visites que j'attendais avec impatience chaque semaine en diabétologie (et qui vont me manquer !) tant elles étaient riches d'enseignements. A vos côtés, j'ai notamment saisi l'importance d'être à l'écoute des patients afin de leur apporter l'aide dont ils ont réellement besoin.
Merci de m'avoir proposé un sujet de thèse aussi passionnant, de vous être rendu aussi disponible et de m'avoir autant aidée. Merci de m'avoir incitée à valoriser ce travail par la réalisation d'un Master 2 et la rédaction d'un article, dont je ne me serais sans vous jamais crue capable !

A Monsieur le Professeur Olivier Chabre :
Je vous remercie pour votre encadrement exemplaire durant mon internat. Votre passion pour l'endocrinologie a influencé mon choix de spécialité, ce dont je vous suis immensément reconnaissante tant elle me plait. Merci de vous être autant investi pour moi (j'ai notamment pu accéder, grâce à vous, à d'excellents terrains de stage) et pour votre soutien si valorisant.
Un grand merci pour tout ce que vous m'avez déjà appris avec beaucoup d'enthousiasme, et pour tout ce que j'ai encore à apprendre à vos côtés !

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cracowski:
Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre accueil chaleureux au sein du Centre d'investigation clinique où j'ai eu beaucoup de plaisir à me rendre tant l'esprit d'équipe et la bonne ambiance y sont importants. Merci pour cet aperçu si positif du monde de la recherche.

A Madame le Docteur Anne Spiteri:
C'est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury tant ton exercice de la médecine est exemplaire. La pertinence de ton raisonnement médical, ta disponibilité, la facilité déconcertante avec laquelle tu comprends le ressenti des enfants et de leurs parents…font que tu es devenue pour moi, en 6 mois, un véritable modèle ! Merci pour ta bonne humeur permanente et ton investissement auprès des enfants diabétiques dans l'équipe « Grain de sucre ». Et merci d'être la preuve vivante que l'on peut être à la fois une maman heureuse et un grand médecin !

A toutes les personnes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler lors de l'étude Diabeloop SP6-0 :
Merci à Maëva et Florent pour la patience avec laquelle ils ont tenté (et parfois même réussi !) de m'expliquer les mystères de l'ingénierie des algorithmes de boucle fermée. Merci pour votre accueil enthousiaste au CEA-Leti et pour les sandwichs partagés au CIC, toujours à proximité d'un récepteur DexCom !
Merci au Dr Claire Cracowski, Dr Enkelejda Hodaj, à Adeline Paris, Laure Nasse, Dominique Abry, Anne Tournier, Marlène Martin, Stéphanie Roudet pour leur investissement dans ce projet et la confiance qu'elles m'ont accordée. Merci au Pr Hélène Hanaire et toute son équipe pour leur réactivité dans la communication des résultats toulousains. Merci au Dr Guillaume Charpentier d'être à l'initiative du consortium Diabeloop et pour toute l'énergie qu'il consacre à ce merveilleux projet. Merci à toute l'équipe du CERITD (Centre d'Études et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète), promoteur de l'étude. Merci à Didier Not qui a réalisé les analyses statistiques. Enfin, un grand merci aux 8 sympathiques patients grenoblois pour la richesse de nos échanges sur le diabète !

Aux endocrinologues qui m'ont transmis une partie de leur savoir : Nelly Wion, Marie Muller, Isabelle Debaty, Sandrine Favre et toute son équipe, Marie Vernin, Cécile Bossu-Estour, Clémentine Dupuis et Sylvie Pradines…un immense merci !

A mes formidables chefs de clinique des Ecrins, Marine Chobert-Bakouline, Marine Benoît, Anne-Laure Borel, Sandrine Lablanche et Anne-Laure Coulon. Vos compétences n'ont cessé de m'éblouir tant en terme de

relationnel avec les patients, les étudiants et l'équipe, qu'en terme de connaissances médicales. Me montrer à la hauteur de vos talents, en accédant à mon tour à ce poste va maintenant être mon nouveau défi !

Un merci plus particulier à Marine : c'était un vrai bonheur de te retrouver dans le service de nutrition artificielle où tu fais un travail formidable.
Merci Anne-Laure de m'avoir coachée tout au long de mon internat et de m'avoir redonné le sourire dans les phases de découragement. Je suis très heureuse que d'aussi beaux projets t'attendent !

Merci à la « dream team » des internes d'endocrinologie pour tous les bons moments d'amitié partagés :
Claire (tu nous manques trop et Inès a hâte de retrouver Timéo chez les Bambis !), Sandra, Maurine (J-15…), Marie, Eve…et Claudine (je te souhaite plein de bonheur en oncologie, un grand merci de m'avoir permis de valider mon dernier semestre…la « marmite » n'est pas prête de t'oublier !)

A mes co-internes qui m'ont fait adorer chacun de mes semestres malgré les horaires à rallonge :
Wen, Malika, Latifa, Mylène, Hélène, Pauline, Beryl, Florence, Noémie, Valérie, Charlotte, Pierre, Anne-Laure, Pauline, Audrey, Claire, Sonia, Rémi, Maurine, Mélanie, Anne-Cécile et Claudine

Merci aux équipes de diabétologie et d'endocrinologie des Ecrins : grâce à votre motivation et votre esprit d'équipe, les patients bénéficient d'une prise en charge optimale …les internes aussi !

Merci aussi aux personnalités médicales et paramédicales rencontrées dans les services de Néphrologie, Diabétologie du CH d'Annecy, Médecine interne du GHM, Pédiatrie et Nutrition artificielle.

A ma famille,
Merci à mes parents de m'avoir transmis leur soif de savoir et m'avoir soutenue durant ces longues études.
Merci à mes frères et sœurs : Etienne, Bénédicte, Vincent, Julien et Agnès…sur lesquels je sais pouvoir compter en toutes circonstances.
Merci à Sophie B, Sophie M et Guillaume d'avoir rejoint la famille pour toujours plus de bonheur.
Merci à Amandine, Anaïs, Maël, Baptiste, Manon et Alban : comment ne pas vouloir devenir soi-même maman avec d'aussi formidables neveux ?

Je dédie cette thèse à Anaïs qui connait bien mieux que moi le vécu d'une hypo ou d'une hyperglycémie et ce avant même d'avoir eu 3 ans… Et à Sophie et Vincent, les héros de la prise en charge du diabète au quotidien.
J'espère que le pancréas artificiel va pouvoir très vite redonner plus d'insouciance aux jeunes diabétiques.

A ma belle-famille, pour m'avoir aussi gentiment accueillie.

A tous mes amis :
A Annabelle, Colombine, Julie, Virginie et Claude pour notre si belle amitié depuis les Lazos
A Maud, Laurence et Laetitia : nous avons formé ensemble bien plus qu'un simple groupe de sous colles !

A tous ceux qui comptent pour moi (si je vous ai oubliés, c'est uniquement parce que j'ai dû écrire ces remerciements en un temps record !)

And last but not least:

Un immense Merci à Bruno pour nos dix années d'amour ! Merci de m'avoir donné la confiance en moi nécessaire à la réussite de ces études. Merci pour ta « zénitude » qui rend la vie si agréable. Tu es un mari et un papa formidable …qui a déjà su transmettre sa passion de la nature à Inès. Merci de t'être plus particulièrement occupé des enfants à l'approche de mes examens et de cette thèse. J'ai la certitude qu'à tes côtés, l'avenir sera comme notre présent : radieux !

A Inès et David, merci de me faire chaque jour apprécier un peu plus la joie d'être maman. Vous êtes ma plus grande réussite et vous voir me sourire chaque matin au réveil emplit mon cœur de bonheur et de fierté !

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers et Maîtres de conférences des Universités- Praticiens Hospitaliers, 2013-2014

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie

PU-PH	**CHIROSSEL Jean-Paul**	**Anatomie**
PU-PH	**CINQUIN Philippe**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**COHEN Olivier**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**COUTURIER Pascal**	**Gériatrie et biologie du vieillissement**
PU-PH	**CRACOWSKI Jean-Luc**	**Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique**
PU-PH	**DE GAUDEMARIS Régis**	**Médecine et santé au travail**
PU-PH	**DEBILLON Thierry**	**Pédiatrie**
MCU-PH	**DECAENS Thomas**	**Gastro-entérologie, Hépatologie**
PU-PH	**DEMATTEIS Maurice**	**Addictologie**
PU-PH	**DEMONGEOT Jacques**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
MCU-PH	**DERANSART Colin**	**Physiologie**
PU-PH	**DESCOTES Jean-Luc**	**Urologie**
MCU-PH	**DETANTE Olivier**	**Neurologie**
MCU-PH	**DIETERICH Klaus**	**Génétique et procréation**
MCU-PH	**DUMESTRE-PERARD Chantal**	**Immunologie**
PU-PH	**ESTEVE François**	**Biophysique et médecine nucléaire**
MCU-PH	**EYSSERIC Hélène**	**Médecine légale et droit de la santé**
PU-PH	**FAGRET Daniel**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**FAUCHERON Jean-Luc**	**chirurgie générale**
MCU-PH	**FAURE Julien**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**FERRETTI Gilbert**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**FEUERSTEIN Claude**	**Physiologie**
PU-PH	**FONTAINE Éric**	**Nutrition**
PU-PH	**FRANCOIS Patrice**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**GARBAN Frédéric**	**Hématologie, transfusion**
PU-PH	**GAUDIN Philippe**	**Rhumatologie**
PU-PH	**GAVAZZI Gaétan**	**Gériatrie et biologie du vieillissement**
PU-PH	**GAY Emmanuel**	**Neurochirurgie**
MCU-PH	**GILLOIS Pierre**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**GODFRAIND Catherine**	**Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)**
MCU-PH	**GRAND Sylvie**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**GRIFFET Jacques**	**Chirurgie infantile**
MCU-PH	**GUZUN Rita**	**Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique**
PU-PH	**HALIMI Serge**	**Nutrition**
PU-PH	**HENNEBICQ Sylviane**	**Génétique et procréation**
PU-PH	**HOFFMANN Pascale**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**HOMMEL Marc**	**Neurologie**
PU-PH	**JOUK Pierre-Simon**	**Génétique**
PU-PH	**JUVIN Robert**	**Rhumatologie**
PU-PH	**KAHANE Philippe**	**Physiologie**
PU-PH	**KRACK Paul**	**Neurologie**

PU-PH	**KRAINIK Alexandre**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**LABARERE José**	**Département de veille sanitaire**
PU-PH	**LANTUEJOUL Sylvie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
MCU-PH	**LAPORTE François**	**Biochimie et biologie moléculaire**
MCU-PH	**LARDY Bernard**	**Biochimie et biologie moléculaire**
MCU-PH	**LARRAT Sylvie**	**Bactériologie, virologie**
MCU-PH	**LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine**	**Physiologie**
PU-PH	**LECCIA Marie-Thérèse**	**Dermato-vénéréologie**
PU-PH	**LEROUX Dominique**	**Génétique**
PU-PH	**LEROY Vincent**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**
PU-PH	**LETOUBLON Christian**	**chirurgie générale**
PU-PH	**LEVY Patrick**	**Physiologie**
MCU-PH	**LONG Jean-Alexandre**	**Urologie**
PU-PH	**MACHECOURT Jacques**	**Cardiologie**
PU-PH	**MAGNE Jean-Luc**	**Chirurgie vasculaire**
MCU-PH	**MAIGNAN Maxime**	**Thérapeutique, médecine d'urgence**
PU-PH	**MAITRE Anne**	**Médecine et santé au travail**
MCU-PH	**MALLARET Marie-Reine**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
MCU-PH	**MARLU Raphaël**	**Hématologie, transfusion**
MCU-PH	**MAUBON Danièle**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**MAURIN Max**	**Bactériologie - virologie**
MCU-PH	**MCLEER Anne**	**Cytologie et histologie**
PU-PH	**MERLOZ Philippe**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**MORAND Patrice**	**Bactériologie - virologie**
PU-PH	**MOREAU-GAUDRY Alexandre**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**MORO Elena**	**Neurologie**
PU-PH	**MORO-SIBILOT Denis**	**Pneumologie**
MCU-PH	**MOUCHET Patrick**	**Physiologie**
PU-PH	**MOUSSEAU Mireille**	**Cancérologie**
PU-PH	**MOUTET François**	**Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie**
MCU-PH	**PACLET Marie-Hélène**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**PALOMBI Olivier**	**Anatomie**
PU-PH	**PARK Sophie**	**Hémato - transfusion**
PU-PH	**PASSAGGIA Jean-Guy**	**Anatomie**
PU-PH	**PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François**	**Anesthésiologie réanimation**
MCU-PH	**PAYSANT François**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**PELLETIER Laurent**	**Biologie cellulaire**
PU-PH	**PELLOUX Hervé**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**PEPIN Jean-Louis**	**Physiologie**
PU-PH	**PERENNOU Dominique**	**Médecine physique et de réadaptation**
PU-PH	**PERNOD Gilles**	**Médecine vasculaire**
PU-PH	**PIOLAT Christian**	**Chirurgie infantile**

PU-PH	**PLANTAZ Dominique**	**Pédiatrie**
PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
MCU-PH	**RAY Pierre**	**Génétique**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
MCU-PH	**RIALLE Vincent**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET J. Paul**	**Ophtalmologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**SERGENT Fabrice**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**SESSA Carmine**	**Chirurgie vasculaire**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU	**VILLA Alessandro**	**Neurosciences**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE

Remerciements **3**

Liste des PU-PH et MCU-PH 2013-2014 ..... **5**

Serment d'Hippocrate **9**

Liste des abréviations **11**

Première partie: Etude Diabeloop SP6-0, partie prandiale **12**
- Résumé 12
- Mots clés 13
- Introduction 13
- Matériel et méthode 13
  - Population étudiée 13
  - Déroulement de l'étude 14
  - Fonctionnement de l'algorithme 15
  - Analyse statistique 16
- Résultats 17
  - Participants 17
  - Comparaison des périodes préprandiales (hors période d'étude) 17
  - Critères de jugement principal et secondaires 17
  - Influence du type d'amorce réalisée le jour test 19
  - Influence de la quantité de glucides ingérés 19
  - Refus des propositions de l'algorithme…… ..... ….19
- Discussion 20
- Conclusion 22
- Annexes de la première partie
  - Annexe 1 : Généralités sur les systèmes en boucle fermée 23
  - Annexe 2 : Diagramme du modèle non linéaire d'Hovorka 26
  - Annexe 3: Tracés CGM, hypoglycémies et doses d'insuline délivrée pour les 9 patients de l'analyse per-protocole 28
  - Annexe 4 : Résultats individuels du critère de jugement principal 37

Deuxième partie: Revue de la littérature **38**
- Le consortium américano-européen « international Artificial Pancreas » 41
- Le consortium européen « Artificial Pancreas at Home » 44
- Le consortium « Diabetes wiREless Artificial pancreas consortiuM» 48
- Le « pancréas bionique » bihormonal 49
- Autres études utilisant un algorithme Proportional Integral Derivative 50
- Iconographie 51

Conclusion de la faculté **53**

Références **55**

ABREVIATIONS

Algo : Algorithme
BF : Boucle fermée
BO : Boucle ouverte
BsF : Boucle semi-fermée
CGM : Mesure Continue du Glucose
CHO : Carbohydrates
Ex. : Exercice
FL : Fuzzy logic
Gly : Glycémie
HbA1c : Hémoglobine Glycosylée
iAP : international Artificial Pancreas
IF : Insulinothérapie Fonctionnelle
IMC : Indice de masse corporelle
IOB : Insulin On Board
IP : intra-péritonéal
ITT : Intention de Traiter
MPC : Model Predictive Control
PAF : Plan Alimentaire Fixe
PID : Proportional Integral Derivative
PP : Per Protocole
SC : Sous Cutané

PREMIERE PARTIE :

Article publié dans *Journal of Diabetes Science and Technology*

Preliminary evaluation of a new semi-closed loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study.

Marie Aude QUEMERAIS, M.D. [1], Maeva DORON, Ph.D. [5], Florent DUTRECH, Ph.D. [5], Vincent MELKI, M.D. [2], Sylvia FRANC, M.D. [3,4], Michel ANTONAKIOS, Ph.D. [5], Guillaume CHARPENTIER, M.D. [3,4], Helene HANAIRE, M.D., Ph.D. [2],
Pierre Yves BENHAMOU, M.D., Ph.D. [1], on behalf of the Diabeloop Consortium*

Services de diabétologie: 1. CHU de Grenoble, 2. CHU de Toulouse, 3. CHU Corbeil-Essonnes
4. CERIDT (Centre d'études et de recherches pour l'intensification du traitement du diabète)
5. CEA-Leti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information)

* The Diabeloop Consortium: Guillaume Charpentier, Sylvia Franc, Alfred Penfornis, Yves Reznik, Pierre Yves Benhamou, Denis Raccah, Eric Renard, Bruno Guerci, Nathalie Jeandidier, Helene Hanaire, Chantal Simon, Maeva Doron, Michel Antonakios, Regis Guillemaud.

Résumé

Objectif. Les algorithmes d'insulinothérapie en boucle fermée sur la période prandiale sont perfectibles. L'étude pilote SP6.0 a évalué l'efficacité et la sécurité de l'algorithme « Diabeloop » (de type Model Predictive Control, version 1) en période postprandiale.

Méthode. Un essai clinique bicentrique (Grenoble et Toulouse) a comparé en cross-over le profil des glycémies interstitielles (capteur DexCom G4®) sur 2 périodes de 5 heures après la prise d'un déjeuner calibré. Le jour témoin, l'insulinothérapie délivrée par pompe sous-cutanée était déterminée selon les paramètres habituels du patient. Le jour test, une amorce de 50 ou 75% du bolus théorique était délivrée, tandis que l'algorithme, informé des apports glucidiques, proposait des modifications du débit basal ou des bolus toutes les 15 minutes selon la modélisation prévisionnelle des glycémies. Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps passé avec une glycémie interstitielle de 70 à 180mg/dl.

Résultats. 12 adultes diabétiques de type 1 (9 hommes, âge 35.6 (±12.7) ans, durée de diabète 19.8 (±12.7) ans ; HbA1c 7.3 (±0.8) %) ont été inclus. Le temps passé dans la cible était de 84.5 ± 20.8 (jour test) versus 69.2 ± 33.9 % (jour témoin, p= 0.11). Le temps passé en hypoglycémie <70mg/dl était de 0.2 ± 0.8 (jour test) versus 4.4 ± 8.2 % (jour témoin, p=0.18). La glycémie à la fin de l'épreuve (5h) était de 127.5 ± 40.1 (jour test) versus 146 ± 53.5 mg/dl (jour témoin, p= 0.25). Les doses d'insuline étaient indistinctes. Les amorces à 50 ou 75% n'ont pas eu d'effet différentiel.

Conclusion. Dans une configuration semi-fermée, avec amorce manuelle du bolus (réduction de 25 ou 50%), l'algorithme Diabeloop V1 a été aussi performant que la détermination manuelle du bolus dans la période post-prandiale, sans exposer à un sur-risque hypoglycémique. Cela autorise la conduite d'essais contrôlés randomisés de plus larges effectifs sur des périodes d'observation plus longues.

Mots clés

diabète de type 1, pancréas artificiel, insulinothérapie en boucle fermée, période prandiale, algorithme.

Introduction

Cf : Annexe 1 (Généralités sur les systèmes en boucle fermée)

Des progrès considérables ont été réalisés récemment dans la délivrance en boucle fermée de l'insuline en période interprandiale, notamment nocturne [1, 2, 3]. Cependant l'utilisation de systèmes en boucle fermée en périodes prandiale et postprandiale demeure un vrai challenge car une commande inappropriée et excessive de la part de l'algorithme en rapport avec l'élévation glycémique postprandiale précoce expose à la survenue d'hypoglycémies [4,5].
Aux difficultés de prévision des variations glycémiques inhérentes au repas (variabilité inter- et intra individuelle de la digestion des glucides) s'ajoute l'inertie d'un système en boucle fermée cumulant le délai d'absorption de l'insuline délivrée en sous cutané, à la dynamique retardée du glucose interstitiel par rapport à la glycémie plasmatique [4,5].
Plusieurs choix stratégiques et technologiques sont possibles concernant le contrôle de la période post-prandiale : différents types d'algorithme (Model Predictive control MPC, Proportional Integral Derivative PID, Fuzzy logic…) [5,6] ; annonce ou non du repas à l'algorithme en précisant ou non la quantité de carbohydrates ingérée ; réalisation ou non d'une amorce manuelle du bolus prandial [7]. Une des différences des algorithmes de type MPC, par comparaison aux systèmes de type PID est que la structure du modèle a été conçue pour prendre en compte les délais inhérents au métabolisme glucidique [4,5].
L'annonce des apports en glucides à l'algorithme et le recours à une amorce manuelle du bolus repas habituel ont été proposés, dans une configuration nommée alors « semi-fermée » afin d'améliorer l'excursion glycémique post-prandiale observée dans les études en boucle fermée [6-10].
Dans l'étude Diabeloop SP6-0, notre objectif était de tester l'efficacité et la sécurité de l'algorithme « Diabeloop » V.1 en période postprandiale. Cet algorithme, de type MPC, était informé des apports en glucides (configuration semi-fermée). Nous avons également comparé différents niveaux d'amorces manuelles du bolus. Il s'agissait d'une étude pilote.

Matériel et méthode

Un essai clinique bicentrique (Clinical trial registry: NCT01754181) a été mené du 11 mars au 24 mai 2013 dans les centres hospitalo-universitaires de Grenoble et Toulouse. Les profils de glycémies interstitielles, 5 heures après la prise d'un déjeuner calibré, ont été comparés en cross over: l'insulinothérapie étant délivrée en boucle ouverte (le jour témoin) puis en boucle semi-fermée (le jour test).

Population étudiée :
12 patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline externe, âgés d'au moins 18 ans ont été inclus après signature du formulaire de recueil du consentement. Les critères d'exclusion étaient un diabète de type 2, l'HbA1c >8.5%, une insulinorésistance (définie par un IMC > 30

kg/m^2 et/ou des besoins en insuline > 2ui/kg/j), une grossesse ou toutes pathologies graves pouvant interférer avec l'étude.
Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité local de Protection des Personnes et, l'étude autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Déroulement de l'étude :
Une fois inclus, le patient a été réparti par l'investigateur dans le groupe « Insulinothérapie fonctionnelle » (IF) ou « Plan alimentaire fixe » (PAF), selon ses capacités à déterminer avec précision ses apports en glucides et adapter, en conséquence, sa dose d'insuline prandiale.
Dans la description du programme final « Diabeloop », il est prévu que l'algorithme soit informé des apports en glucides grâce à une échelle semi-quantitative (« apports habituels, augmentés, diminués »). Afin de pouvoir compenser une mauvaise estimation par le patient de ses apports glucidiques, notre étude a testé l'impact d'une amorce du bolus prandial, à savoir une réduction du bolus repas théorique. Deux niveaux d'amorces ont été étudiés : 75% pour les patients du groupe IF et 50% pour les patients du groupe PAF pour lesquels le risque d'erreur dans le calcul de leurs apports en glucides est présumé supérieur.
Un repas standard, sans excès protido-lipidique et adapté aux goûts du patient, identique sur les 2 jours d'étude, a été commandé par la diététicienne.
Son contenu en glucides variait selon le sous-groupe d'appartenance du patient, choisi par l'investigateur parmi les propositions suivantes :
- I : apports glucidiques habituels.
- II : apports glucidiques « faibles » (50% de réduction de la quantité habituelle de glucides).
- III : apports glucidiques « forts» (50% d'augmentation de la quantité habituelle de glucides).
- IV : bolus oublié lors d'un apport glucidique faible (excursion postprandiale visée entre 60 et 120 mg/dl ; basée sur la formule « 20g de glucides élèvent la glycémie de 80 x 60/poids (kg) mg/dl »).
La quantité de glucides ingérés (y compris dans le groupe IV) et les bolus d'insuline administrés ont été annoncés à l'algorithme.

Au minimum 24h avant la première journée d'évaluation : 2 capteurs sous-cutanés CGM DexCom G4® ont été insérés sur l'abdomen du patient, calibrés selon les normes du fabriquant. Le capteur le plus fiable (en l'absence de différence constatée, le plus éloigné du cathéter de la pompe) a ensuite été désigné comme capteur référent, le seul utilisé par l'algorithme Diabeloop et exploité dans l'analyse statistique des résultats. Il a été demandé au patient de changer le cathéter de sa pompe à insuline en la remplissant avec son analogue rapide habituel au maximum la veille de la journée témoin.

Les 2 journées d'évaluation (la visite témoin précédant la visite test de 24h à 48h) se sont déroulées de façon similaire :
- Le patient arrivait à 9h00 dans le centre d'investigation clinique en ayant pris son petit-déjeuner à 8h00 au plus tard.
- Une glycémie capillaire était réalisée toutes les heures (fréquence rapprochée si hypoglycémie ressentie ou détectée par le CGM) avec le lecteur du patient dont l'ancienneté était inférieure à 2ans.

- Si sa glycémie capillaire était supérieure à 180 mg/dl à 10h00, un bolus correctif était administré selon sa sensibilité habituelle à l'insuline. Le déjeuner était alors différé à 13h00 (afin de réduire au maximum l'effet cumulatif de l'insuline résiduelle du bolus correctif au moment du repas).
- Si sa glycémie capillaire était inférieure à 180 mg/dl à 10h00, le déjeuner était servi à 12h00.
- En cas de survenue d'hypoglycémie <70mg/dl dans la matinée : un apport en carbohydrates et une réduction temporaire du débit basal étaient réalisés selon un protocole en adéquation avec les habitudes du patient. L'apport en carbohydrates était calculé à partir de la formule « 20g de glucides élèvent la glycémie de 80 x 60/poids (kg) mg/dl ». Après correction d'une hypoglycémie : le repas n'était débuté qu'après une période de stabilisation des glycémies interstitielles d'au moins 30 minutes.
- Le jour témoin, un bolus repas était injecté, calculé à partir du ratio insuline-glucides habituel du patient et adapté à la valeur de glycémie capillaire préprandiale (à l'exception du groupe IV où le bolus était volontairement omis). La fonction assistant bolus de la pompe n'a pas été utilisée.
- Le jour de test de l'algorithme, une amorce du bolus repas était administrée (à l'exception du groupe IV). Les patients pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle réalisaient une amorce de 75% du bolus habituel. Les patients du groupe « plan alimentaire fixe » réalisaient une amorce de 50% du bolus habituel.
- Le bolus (jour témoin) ou amorce de bolus (jour test) était réalisé 10 minutes avant le repas si la glycémie capillaire préprandiale était supérieure à 72 mg/dl pour les 2 premiers patients et supérieure à 120 mg/dl pour les 10 autres patients [11]. A contrario, le bolus était injecté en début de repas voire en fin de repas en cas d'hypoglycémie asymptomatique modérée non resucrée.
- Les données de glucose interstitiel ont été collectées sur une période de 5 heures après le début du repas comme il a été démontré que 5 heures étaient nécessaires pour l'absorption complète du glucose après un repas mixte [12].

<u>Fonctionnement de l'algorithme :</u>

L'algorithme est basé sur une approche de type MPC et a été élaboré au CEA-Leti. L'idée générale qui sous-tend son fonctionnement n'est pas de contrôler intégralement la délivrance de l'insuline mais plutôt d'optimiser son administration à partir des prescriptions habituelles du patient afin d'augmenter, autant que possible, le temps passé en normoglycémie.

Les 3 étapes de fonctionnement de l'algorithme Diabeloop v.1 étaient les suivantes :

- La *Modélisation* : d'après le modèle d' Hovorka [13]) qui prenait en compte le poids du patient, les débits de base, les bolus administrés et les apports quantifiés en glucides.
- Une méthode d'estimation des paramètres était mise en œuvre à partir de l'historique des données allant de la veille 19h à l'instant t afin de déterminer les valeurs des paramètres du modèle patient-dépendants. La *Prédiction* des variations glycémiques sur un horizon de 3h était alors possible en tenant compte des apports quantifiés en glucides et du débit basal habituel du patient. En cas d'échec dans l'estimation des paramètres, aucune prédiction n'était faite et le patient recevait son traitement habituel.
- L'étape de *Contrôle* consistait en la modification éventuelle de l'insuline délivrée en l'absence de normoglycémie [90 – 145 mg/dl] prédite. Cette prescription, faite sur une

période d'une heure comprenait : un bolus et/ou une modification du débit basal de la 1ère demi-heure et/ou une modification du débit basal de la 2ème demi-heure. En pratique, la proposition du débit basal de la seconde demi-heure n'était pas appliquée puisqu'une nouvelle prescription était obtenue avant.

Cf : Annexe 2 (Diagramme du modèle non linéaire d'Hovorka)

Ainsi les 3 nouvelles valeurs de glycémie interstitielle (obtenues toutes les 5 minutes) étaient saisies manuellement dans le logiciel de l'algorithme (installé sur un ordinateur portable) par les ingénieurs. L'algorithme était fonctionnel dès l'administration de l'amorce du bolus repas et réévaluait toutes les 15 minutes la quantité d'insuline à délivrer sur la période des 5 heures postprandiales. Toute prescription était soumise à la validation d'un diabétologue qui modifiait alors manuellement la programmation de la pompe du patient.
L'algorithme utilisé durant cette étude pilote a été légèrement modifié tout au long des 12 expérimentations (versions v1.1 à v1.3).

Analyse statistique :

Hovorka et al. [14] se sont intéressés à la pertinence de l'évaluation des performances des systèmes en boucle fermée à partir des valeurs du CGM. Les auteurs ont montré que la moyenne du glucose et sa variabilité pouvaient être estimées à partir des données CGM non modifiées avec un degré de précision cliniquement acceptable. Ils ont également suggéré que la transformation stochastique des données CGM permettait d'obtenir une meilleure estimation, non biaisée, du temps passé dans la cible ou sous la cible dans les études en boucle fermée. Cependant Phillip et al. [2] n'ont pas observé de changement dans la significativité statistique de leurs résultats en utilisant ou non la transformation stochastique. Nos résultats sont donc calculés à partir des valeurs CGM non modifiées.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps passé avec une glycémie interstitielle entre 70 et 180 mg/dl. L'analyse de 12 patients permettait de disposer d'une puissance statistique au moins égale à 80% de montrer une différence d'au moins 21% en faisant l'hypothèse d'un écart-type inférieure ou égal à 30% et d'un risque de première espèce alpha à 0,05. L'analyse du critère principal était réalisée à l'aide d'un modèle pour cross over (GLM). Une analyse per protocole, excluant les patients en échec de l'étape d'estimation des paramètres du modèle, a été menée, en complément de l'analyse en intention de traiter.
Les critères d'évaluation secondaires étaient : le pourcentage de temps passé avec une glycémie interstitielle entre 80 et 140 mg/dl, <70mg/dl, <80mg/dl, > 140mg/dl, > 180mg/dl ; la glycémie interstitielle maximale atteinte ; la glycémie interstitielle à H5 (fin de la période d'étude) ; l'aire sous la courbe (AUC) de H0 à H5 ; les doses d'insuline.
Les résultats sont exprimés en valeur moyenne ± écart type.

Résultats

Participants :

12 diabétiques de type 1 (9 hommes et 3 femmes) ont été inclus. Leurs caractéristiques étaient les suivantes : âge 35.6 (±12.7) ans, IMC 23.9 (± 2.4) kg/m2, HbA1c 7.3 (± 0.8) %, durée de diabète 19.8 (± 12.7) ans, dose quotidienne totale d'insuline 42.5 (±11.6) unités.

Chaque sous-groupe (bolus oublié, apports habituels-minorés-majorés en glucides) comportait 3 patients avec un total de 6 patients en IF et 6 patients en PAF.

Comparaison des périodes préprandiales (hors période d'étude):

Une hypoglycémie nocturne était survenue chez 3 sujets avant le jour témoin et chez 2 sujets avant le jour test. 8 épisodes d'hypoglycémie requérant un traitement ont eu lieu entre 9h et 13h le jour témoin (chez 5 sujets) contre 4 épisodes le jour test (chez 4 sujets).

La glycémie capillaire à 10h était de 140 (± 70) mg/dl le jour témoin contre 130 (± 40) mg/dl le jour test. Un bolus correctif a été administré à 10h chez 2 patients (1.7 et 2 unités) le jour témoin versus un seul bolus correctif (1.8 unités) le jour test.

En début d'épreuve (H0), les glycémies capillaires étaient identiques (100 ± 20 mg/dl le jour témoin et 100 ± 30 mg/dl le jour test). La quantité de glucides ingérés était la même durant les 2 repas [62.9 ± 43.4 g le jour témoin et 62.8 ± 43.5 g le jour test]

Critères de jugement principal et secondaires :

Les résultats sont donnés pour la population totale (n=12), ainsi qu'en analyse per protocole, excluant les 3 patients (n=9) pour lesquels l'étape d'estimation des paramètres a échoué. Dans ce cas, l'algorithme utilisait le traitement habituel du patient.

Les principaux résultats (analyse en intention de traiter) sont résumés dans **le Tableau 1**. La **Figure 1** compare les valeurs médianes et écarts interquartiles du glucose interstitiel en boucle semi-fermée versus boucle ouverte ; en incluant (figure **1A**) ou en excluant (figure **1B**) le sous-groupe « bolus oublié ».

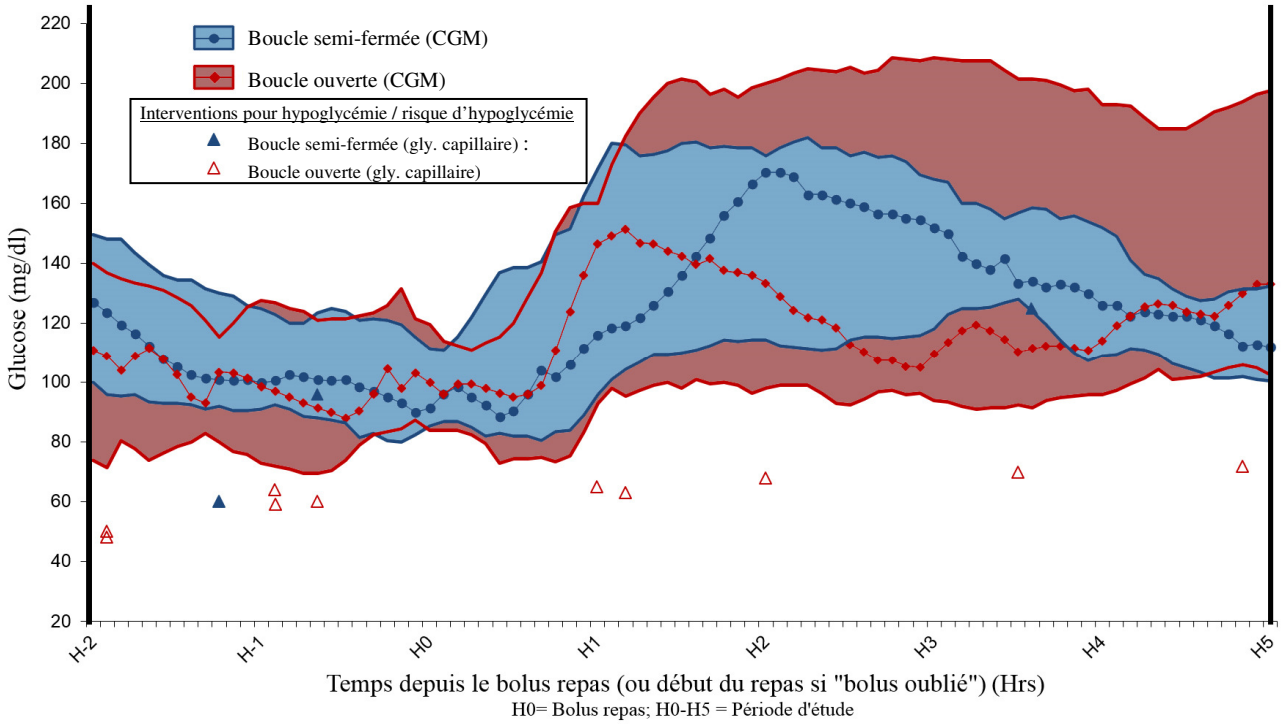
Concernant le critère de jugement principal, en analyse per protocole, le pourcentage de temps passé dans la cible [70-180 mg/dl] était de 90.4 ± 17.7 % (jour test) versus 69.6 ± 34.1 % (jour témoin) (p= 0.08).

Concernant la survenue d'hypoglycémie sur la période des 5 heures après le début du repas, un seul apport de carbohydrates (glycémie interstitielle à 125mg/dl, en cinétique décroissante) a été réalisé, à la demande du diabétologue, le jour test contre 5 apports de carbohydrates pour hypoglycémies ressenties le jour témoin (4 patients au total). [**Figure 1]**

Cf : Annexe 3 (Tracés CGM, hypoglycémies et doses d'insuline délivrée pour les 9 patients de l'analyse per-protocole) et Annexe 4 (Résultats individuels du critère de jugement principal)

Figure 1. Comparaison des médianes et écarts interquartiles des glycémies interstitielles en boucle ouverte versus boucle semi-fermée

1A : Groupe IV (bolus oublié) inclus



1B : Groupe IV (bolus oublié) exclu

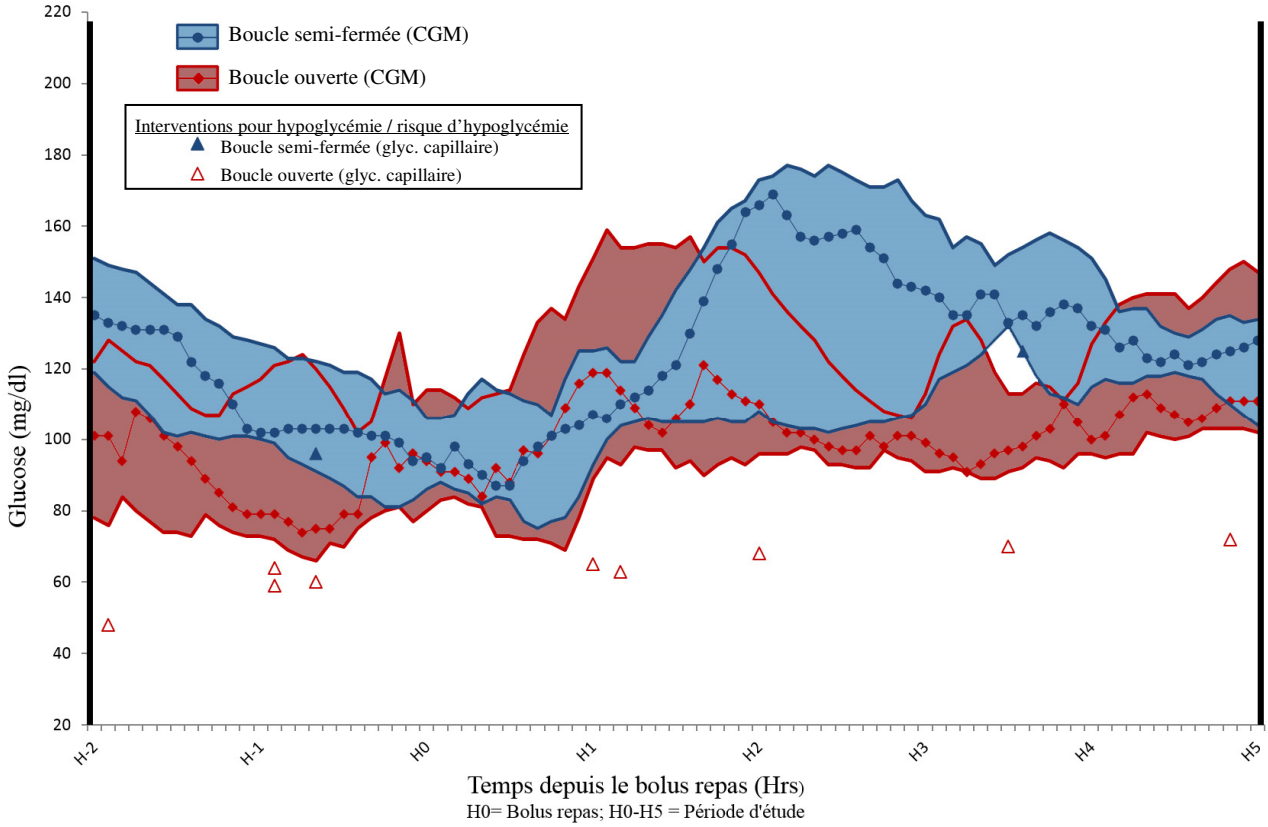


Tableau 1. Comparaison des profils de glycémies interstitielles en boucle ouverte versus boucle semi-fermée

	Jour témoin (boucle ouverte) n=12	Jour algorithme (boucle semi-fermée) n=12	p
Critère de jugement principal			
Temps passé dans la cible [70-180 mg/dl] (%)	69.2 (± 33.9)	84.5 (± 20.8)	0.11
Critères de jugement secondaires			
Temps passé dans la cible [80-140 mg/dl] (%)	49.3 (± 32.9)	54.7 (± 28.9)	0.51
Temps passé en hypoglycémie			
<70mg/dl (%)	4.4 (± 8.2)	0.2 (± 0.8)	0.18
<80mg/dl (%)	10.1 (± 12.2)	4.3 (± 6.8)	0.17
Nombre de resucrage	5	1	
Temps passé en hyperglycémie			
>180mg/dl (%)	26.4 (± 36.5)	15.2 (± 20.9)	0.56
>140mg/dl (%)	40.6 (± 42.4)	40.9 (± 30.7)	0.97
Glycémie maximale entre H0 et H5 (mg/dl)	168.1 (±49.7)	180.6 (±41.9)	0.34
Delta glycémique[1] (mg/dl)	65.7 (± 41.0)	79.8 (± 47.0)	0.39
Glycémie interstitielle à H5 (mg/dl)	146 (± 53.5)	127.5 (± 40.1)	0.25
Aire sous la courbe (H0-H5) (mg/dl/min)	40 062 (± 14 072)	40 401 (± 7920)	0.92
Dose d'insuline totale (unités)	9.0 (± 5.1)	8.9 (± 4.3)	0.91

1-Delta glycémique = glycémie maximale [H0-H5] – glycémie préprandiale

Influence du type d'amorce réalisée le jour test (50% si PAF ou 75% si IF):

Le pourcentage de temps passé dans la cible [70-180 mg/dl] était de 79.3 ± 21.8 %, si amorce à 75% le jour test, versus 65.9 ± 35.4 % le jour témoin (p= 0.31). Il était de 89.8 ± 20.4 % si amorce à 50% le jour test, versus 72.5 ± 35.3 % le jour témoin (p= 0.19).

Le type d'amorce (50 ou 75%) n'a pas eu d'influence significative sur les critères d'évaluation secondaire (temps passé en hypoglycémie, en hyperglycémie, delta glycémique et glycémie interstitielle à H5).

Influence de la quantité de glucides ingérés :

Cette influence n'était pas significativement différente entre les 2 jours d'épreuve. Les résultats sont résumés dans le **Tableau 2.** Le pourcentage de temps passé dans la cible [70-180 mg/dl] était d'autant plus important que les apports glucidiques étaient faibles, et ce, durant les 2 jours.

Dans le cas particulier du sous-groupe « bolus oublié », le pourcentage de temps passé dans la cible [70-180 mg/dl] était de 74.7 ± 25.5 % (jour test) versus 26.3 ± 13.9 % (jour témoin).

Refus des propositions de l'algorithme :

4 prescriptions de l'algorithme chez 3 patients distincts ont été refusées par le diabétologue qui les a considérées comme à risque d'hypoglycémie.

Tableau 2. Influence de la quantité de glucides ingérée sur les profils de glycémies interstitielles en boucle ouverte versus boucle semi-fermée

Sous-groupe :	**Apports glucidiques faibles (n=3)**		**Apports glucidiques normaux (n=3)**		**Apports glucidiques majorés (n=3)**		**Bolus oublié (n=3)**	
Apport glucidique moyen (g)	*39.4*		*61.2*		*123.3*		*27.7*	
Visite :	***Témoin***	***Algo.***	***Témoin***	***Algo.***	***Témoin***	***Algo.***	***Témoin***	***Algo.***
% de temps passé dans la cible [70-180 mg/dl]	90.1 ± 13.2	96.5 ± 6.0	86.3 ± 6.8	88.5 ± 19.9	74.1 ± 44.9	78.4 ± 29.4	26.3 ±13.9	74.7 ±25.5
% de temps passé en hypoglycémie <70mg/dl	9.9 ± 13.2	0.0 ± 0.0	7.7 ± 8.7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.9 ± 1.6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
% de temps passé en hyperglycémie >180mg/dl	0.0 ± 0.0	3.5 ± 6.0	6.0 ± 10.4	11.5 ± 19.9	25.9 ± 44.9	20.7 ± 30.0	73.7 ± 13.9	25.3 ± 25.5
Dose d'insuline totale (unités)	7.5 ± 2.6	6.7 ±3.3	9.5 ± 4.3	7.3 ±3.5	15.2 ±4.4	14.4 ±3.2	3.8 ± 0.5	7.2 ± 2.2

Discussion

L'algorithme Diabeloop V1, dans une configuration de type semi-fermée avec annonce du repas et amorce partielle du bolus prandial, s'est montré aussi performant, en période postprandiale, que la procédure habituelle du bolus repas. Nos résultats sont en faveur de la faisabilité et de la sécurité du système qui ne semble pas augmenter l'incidence des hypoglycémies (5 épisodes d'hypoglycémies le jour témoin contre un seul apport de carbohydrates le jour test afin de prévenir une probable hypoglycémie, auquel s'ajoutent les 4 prescriptions de l'algorithme non appliquées car jugées excessives.)

Les limites de cette étude pilote sont :

- sa faible puissance (liée à son effectif réduit) n'ayant pas permis de mettre en évidence de différences statistiques significatives parmi des patients ayant un bon contrôle glycémique (HbA1c 7.3%)
- l'absence de randomisation de l'ordre de passage : le jour témoin précédait systématiquement le jour test afin que l'algorithme dispose d'un historique de données suffisant pour faciliter l'étape de modélisation.
- sa durée limitée à 5H, empêchant notamment d'étudier un possible effet d'interaction entre repas successifs.
- les modifications apportées à l'algorithme au fur et à mesure de l'étude limitant la pertinence de la comparaison des profils glycémiques inter-patients.
- l'absence de régulation par l'algorithme de la période préprandiale qui a pu avoir un impact sur ses performances. L'élévation glycémique postprandiale est, en partie, conditionnée par le choix du débit basal de fin de matinée (dont dépend la production hépatique de glucose) fixé dans cette étude par le diabétologue, et non par l'algorithme.

- la nécessité d'une supervision par un diabétologue qui est intervenu durant 3 des 12 expérimentations de l'algorithme. Cela était autorisé dans la cadre de notre étude pilote mais fait conclure à l'échec de la version de l'algorithme utilisée.
- l'impossibilité d'estimer les paramètres du modèle pour 3 des 12 patients empêchant toute prédiction et conduisant l'algorithme à conserver le traitement habituel du patient. Cela n'a pas eu d'impact sur la sécurité mais remet en cause son efficacité. Ce problème doit donc être résolu.

Données de la littérature :

La délivrance en boucle fermée de l'insuline en période prandiale vise à réduire les contraintes incombant au patient diabétique de type 1, en lui épargnant notamment la nécessité d'un calcul précis de ses apports glucidiques. Il est attendu d'un tel système, capable de s'adapter aux variations glycémiques imprévisibles, une amélioration de l'équilibre glycémique et une réduction du risque hypoglycémique [5].
Mais les délais de l'absorption de l'insuline sous-cutanée et du capteur de glucose en milieu interstitiel contribuent aux hyperglycémies postprandiales précoces et hypoglycémies retardées observées dans les premières études cliniques utilisant un ***algorithme PID*** [15]. Les modifications ultérieures de cet algorithme PID, incorporant la notion d' « insuline feedback » pour compenser le délai d'action de l'insuline ont permis d'améliorer les valeurs des glycémies postprandiales, alors similaires à celles observées en boucle ouverte dans une étude concernant des jeunes enfants [16,17]. De la même façon, l'amélioration des ***algorithmes MPC*** en incorporant des modules de sécurité (contrainte liée à l'insuline résiduelle dite « insulin on board ») a également permis, dans une étude pilote de courte durée, de gérer la prise de petits repas non annoncés sans survenue d'hypoglycémie postprandiale [18]. Une autre étude pilote a démontré la faisabilité de la régulation en boucle fermée de la glycémie sans aucune annonce de repas [19]. Un autre groupe a rapporté que leur algorithme MPC était au moins aussi efficace que le traitement conventionnel par pompe dans la gestion de l'excursion glycémique suivant la prise d'un petit-déjeuner [20].
L'approche de type ***« Fuzzy logic »*** a également démontré avoir la capacité d'identifier la survenue d'un repas nécessitant un traitement spécifique dans une étude de faisabilité où le temps moyen de détection d'un repas après ingestion était de 23 minutes et la moyenne du pic glycémique postprandial de 224mg/dl [21].
Le ***pancréas artificiel bihormonal*** (utilisant à la fois insuline et glucagon) est une autre approche étudiée pour réaliser une commande en boucle fermée entièrement automatisée. Une étude récente a rapporté un contrôle glycémique comparable au traitement conventionnel (boucle ouverte) après le déjeuner mais une glycémie après le petit-déjeuner qui tendait à être plus élevée en boucle fermée [22].

De façon alternative, le délai de l'absorption de l'insuline sous-cutanée a conduit certains investigateurs à explorer l'utilisation d'un ***système hybride avec administration manuelle de bolus et/ou annonce des repas***. Cette stratégie permettrait d'obtenir un meilleur contrôle [9]. Une amorce du bolus, administrée 15 minutes avant le repas a entraîné une réduction de la moyenne du pic glycémique postprandial [10]. Une publication récente, concernant un algorithme « à base de règles » qui utilise une amorce de 50% du bolus repas théorique et deux stratégies différentes pour contrôler les périodes de jeûne et postprandiale fait état d'une

excursion glycémique demeurant excessive bien que les résultats en période postprandiale n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus avec le traitement conventionnel [23].
Cependant l'administration manuelle de l'intégralité du bolus repas était associé à un risque d'hypoglycémie malgré la réduction (jusqu'à - 100%) du débit basal préprogrammé par un algorithme MPC dans une étude en boucle semi-fermée, mono-hormonale [24].
De plus, la réalisation manuelle du bolus repas limite considérablement la réduction des contraintes liées au traitement si elle nécessite l'estimation précise des apports en glucides. L'administration de bolus partiels uniquement basés sur le poids est une approche alternative moins contraignante pour les patients. Le contrôle glycémique ainsi obtenu avec deux niveaux d'amorces (0.035 vs 0.05 unités/Kg/repas) ne différait pas dans une étude en boucle semi-fermée bi-hormonale [25]. Dans une autre étude en boucle semi-fermée bi-hormonale, l'utilisation d'un bolus dépendant du poids (0.047 unités/kg/repas) était faisable et sûre mais n'était pas aussi efficace qu'un bolus adapté aux apports glucidiques [26].
La troisième génération de pancréas artificiel bi-hormonal ne nécessite qu'une simple notification du repas puisqu'elle inclut la réalisation d'un bolus repas adaptatif, dont la taille est ajustée automatiquement, correspondant à 75% de la moyenne des bolus prandiaux des repas précédents. L'utilisation de ce système s'est accompagnée d'une amélioration de la glycémie plasmatique moyenne sans augmenter le risque hypoglycémique par comparaison à une approche en boucle fermée entièrement automatisée [27].
Une modélisation de la période prandiale reposant sur une période d'observation plus longue, sur quelques jours, permettrait de mimer la prescription du bolus telle qu'elle est faite dans la vraie vie par le diabétologue. Une telle approche a fait la preuve de sa faisabilité mais pas encore de sa supériorité [28,29].
Il n'y a pas, à ce jour, dans la littérature de consensus désignant la configuration de pancréas artificiel la plus avantageuse. Le type d'amorce (50% versus 75%) n'a pas eu d'influence significative dans notre étude, ce qui peut avoir un impact favorable sur la sécurité du système dans les futures configurations de boucle semi-fermée.
Il est prévu de tester ultérieurement une configuration de l'algorithme moins contraignante pour le patient, fonctionnant en mode « semi-quantitatif », basé sur une échelle d'évaluation de type « contenu en glucides standard, élevé, bas ».
Enfin, dans le cas des apports en glucides de type « collation », pour lesquels la réalisation d'un bolus est souvent volontairement omise, l'algorithme Diabeloop permet, en doublant la quantité d'insuline délivrée dans les 5 heures, de restaurer un profil glycémique favorable (75% du temps passé en euglycémie contre 26 % le jour témoin dans le sous-groupe « bolus oublié »). L'étape suivante consistera à tester l'efficacité et la sécurité de l'algorithme en cas de collation glucidique non annoncée.

Conclusion

Ce premier essai clinique de l'algorithme Diabeloop V1, testé en période prandiale, a permis de documenter qu'il s'agit d'un système de délivrance semi-automatique de l'insuline sûr et efficace. Les résultats prometteurs de cette étude pilote permettent d'envisager la conduite d'essais contrôlés multicentriques randomisés de plus large effectif portant sur des périodes d'observation plus longues.

Annexes de la première partie

Annexe 1 : Généralités sur les systèmes en boucle fermée

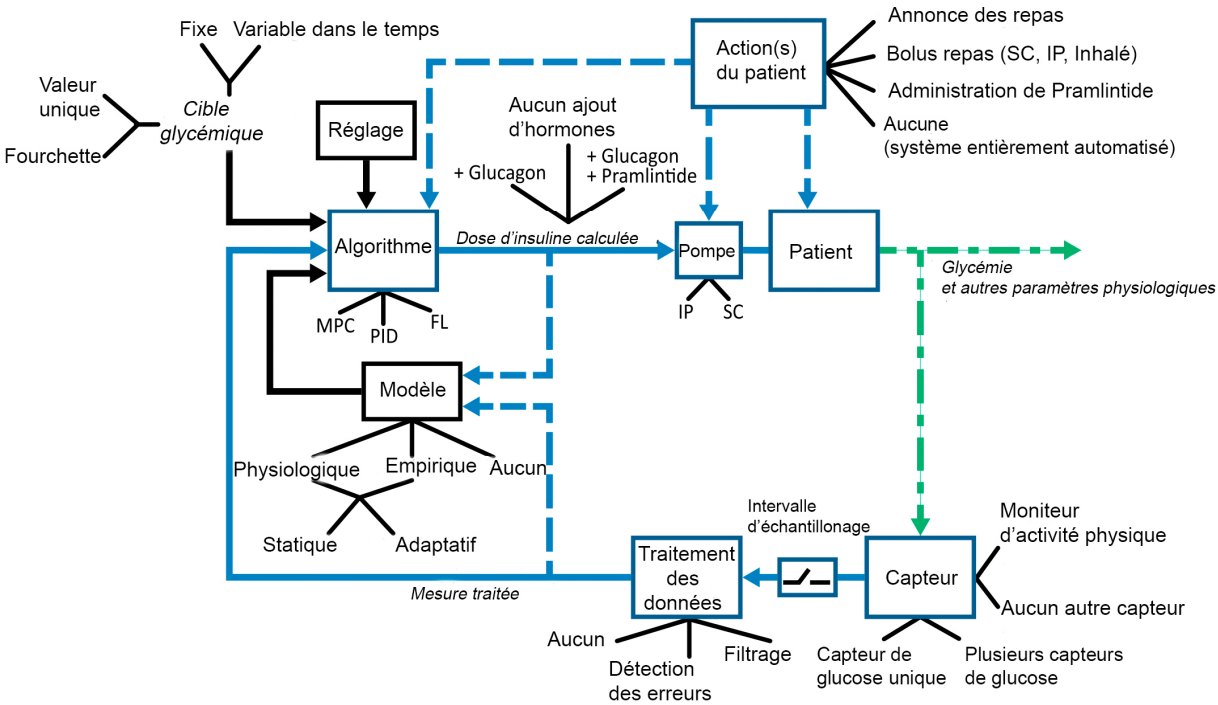
La délivrance en boucle fermée de l'insuline (« pancréas artificiel ») est un système d'autorégulation de la glycémie reposant sur les récentes innovations technologiques destinées aux patients diabétiques de type 1. A partir de la mesure continue de la glycémie interstitielle par capteur sous cutané, un algorithme détermine les doses d'insulinothérapie délivrée par une pompe à insuline. **Figure 2**

Les objectifs attendus d'un tel système sont :
- d'améliorer l'équilibre métabolique (en diminuant la variabilité glycémique) et ainsi réduire l'incidence des complications dégénératives.
- de diminuer la survenue des hypoglycémies.
- d'augmenter la qualité de vie.

Figure 2. Les 3 composants du pancréas artificiel : une pompe à insuline, un système de mesure continue du glucose et un algorithme de contrôle. L'hébergement du logiciel sur smartphone permet actuellement l'utilisation ambulatoire du système, ainsi que la télétransmission des données pour une surveillance à distance.
D'après https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Pancr%C3%A9as+Artificiel&lang=4

L'algorithme compare la mesure du glucose transmise par le capteur à la cible glycémique (en intégrant, dans certains cas, un modèle du métabolisme du glucose) afin d'adapter la dose d'insuline à délivrer (+/- d'autres hormones : glucagon, pramlintide). **Figure 3**
Le « réglage » de l'algorithme détermine l'agressivité de sa réponse aux variations glycémiques. Les doses d'insuline déterminées par l'algorithme et les valeurs de glucose en résultant peuvent être utilisées pour actualiser les paramètres de l'algorithme et ainsi améliorer ses performances (schéma adaptatif, approche de type « run-to-run »).

Figure 3. Architecture générale des différentes boucles de contrôle, d'après [30]



Légende :
Traits pleins : connexions obligatoirement présentes
Traits pointillés : connexions utilisées seulement dans certaines configurations.
Flèches noires : parties de l'algorithme / Flèches bleues : signaux transmis ou actions conduites en boucle fermée
Traits noirs : choix possibles pour chaque composant
MPC : Model predictive control, PID : Proportional-integral-derivative control, FL: fuzzy logic control
IP: intra-péritonéal, SC: sous-cutané

La Food and Drug Administration a publié fin 2012 un guide expliquant les différentes étapes nécessaires au développement d'un pancréas artificiel [31] en distinguant :

- La suspension/diminution automatique de la délivrance de l'insuline si la valeur du CGM s'abaisse en-dessous d'un seuil prédéterminé ou en cas de prédiction d'hypoglycémie.

Ex : Le système Medtronic qui prévoit un arrêt du débit basal de la pompe MiniMed Paradigm Véo (d'une durée maximale de 2 heures) en cas d'hypoglycémie détectée par le CGM a été le premier système en « boucle fermée » dont la commercialisation a été approuvée : en Europe, en 2009 et aux Etats-Unis en novembre 2013.

- Le système « Control-to-range » : la délivrance de l'insuline n'est ajustée aux données du CGM que si la glycémie mesurée est en dehors d'un intervalle prédéfini. L'objectif est d'éviter les excursions extrêmes en hypo ou hyperglycémie. En dehors de ces situations, l'insuline est administrée à partir des débits de base préprogrammés de la pompe.

- Le système « Control-to-target » : la délivrance de l'insuline est ajustée en permanence aux données du CGM de façon à maintenir constamment la glycémie à sa valeur cible. Ce système est entièrement automatisé (le patient n'intervient que pour calibrer le CGM à partir d'une glycémie capillaire) ou hybride (ex : bolus repas manuel)

Actuellement, les systèmes en boucle fermée doivent faire un compromis entre degré d'automatisation et performances puisqu'un meilleur contrôle glycémique est souvent obtenu lorsque le patient annonce son repas ou réalise un bolus prandial.

Le choix du design du pancréas artificiel doit ainsi prendre en considération les besoins de la population cible [30] ; par exemple :
-un système entièrement automatisé est à privilégier pour améliorer l'équilibre glycémique postprandial des patients ayant des difficultés dans l'évaluation de leurs apports glucidiques.
- un système entièrement automatisé et sécurisé (télésurveillance…) permettrait de réduire le nombre d'interventions des enfants dans la gestion de leur traitement qui nécessite la supervision permanente d'un adulte.
- le recours à un système hybride (boucle fermée uniquement nocturne) s'est montré efficace pour diminuer le risque d'hypoglycémies nocturnes.

Les principaux types d'algorithmes mathématiques utilisés sont :
- Les algorithmes Proportional-integral-derivative (PID) qui déterminent la dose d'insuline à délivrer à partir de 3 composants :

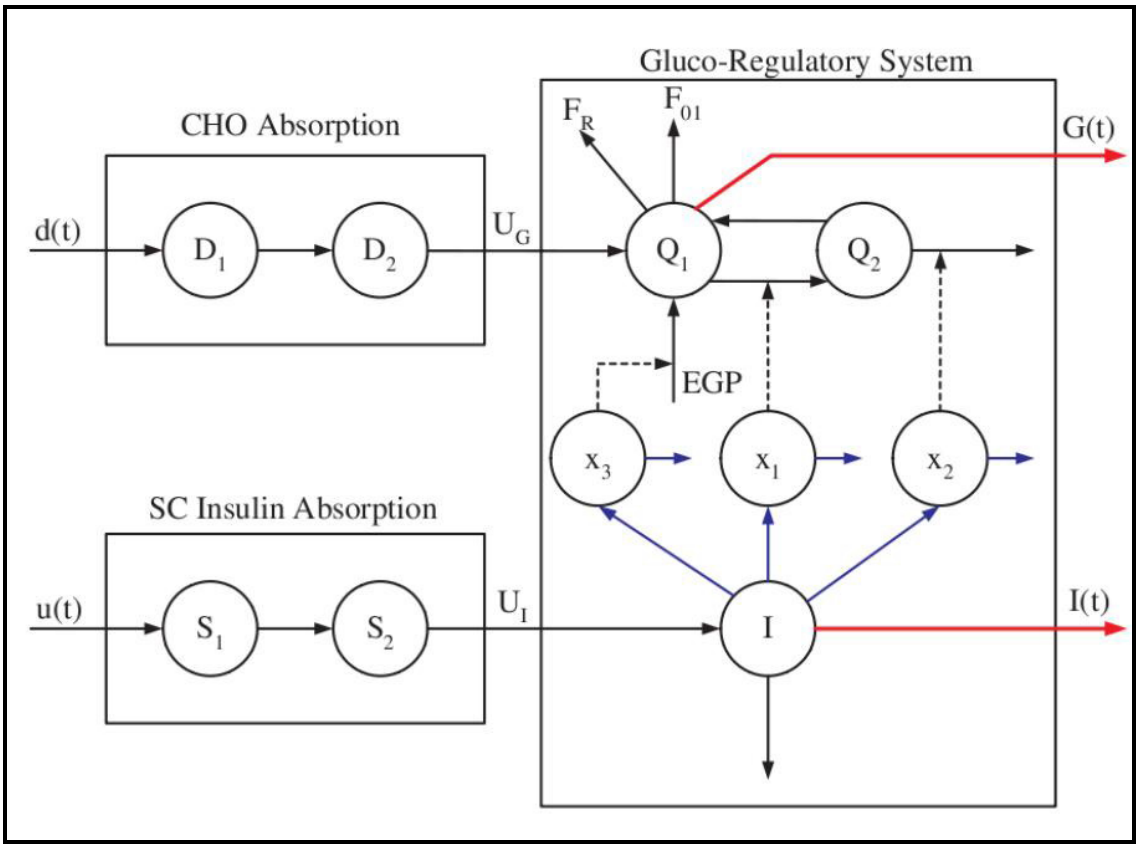
> « Proportional » : la dose d'insuline à délivrer est ajustée à la glycémie mesurée.

> « Integral » : la dose d'insuline à délivrer est fonction de l'aire sous la courbe séparant la glycémie mesurée de la glycémie cible.

> « Derivative » : la dose d'insuline à délivrer est ajustée au taux de changement de la glycémie mesurée au cours du temps.

Ils sont dits « réactifs ». L'ajout de l' « insuline feedback » (la dose d'insuline administrée tient compte de l'insuline déjà injectée) les rend partiellement « proactifs ».
- Les algorithmes Model Predictive Control (MPC) qui relient l'insuline délivrée et les glucides ingérés aux variations glycémiques. Ils calculent la dose d'insuline à injecter de façon à minimiser la différence entre la glycémie future prédite par le modèle (horizon de 1 à 4H) et la cible glycémique. Ils sont dits « proactifs »
- Les algorithmes Fuzzy Logic Control qui modulent la délivrance de l'insuline à partir de règles empiriques basées sur les connaissances du diabétologue, de type « Si… » (signal d'entrée) -> « Alors… ») (signal de sortie). Ils s'appuient sur les caractéristiques individuelles du patient.

Annexe 2(Figure 4) : Diagramme du modèle non linéaire d'Hovorka d'après [13]



Premier sous-modèle bi-compartimental (D_1/D_2) : décrit l'effet d'une prise alimentaire de CHO sur le taux d'apparition du glucose dans le compartiment sanguin.
d(t) : quantité de CHO ingérés en g/min
U_G : taux d'absorption du glucose en mmol/min

Deuxième sous-modèle bi-compartimental (S_1/S_2) : décrit l'absorption de l'analogue rapide de l'insuline administrée en SC, dans le compartiment sanguin
u(t) : quantité d'insuline injectée en mU/min
U_I : taux d'absorption de l'insuline en mU/min

Troisième sous-modèle : système de régulation du glucose :

Dynamique du glucose: modèle bi-compartimental
Q_1 : glucose en mmol dans le compartiment accessible aux mesures / G(t) : glycémie (mmol/L)
Q_2 : glucose dans les tissus périphériques (tels que les muscles) en mmol = compartiment inaccessible
F_{01} : consommation du glucose par le système nerveux central en mmol/min (non insulinodépendante)
F_R : excrétion urinaire du glucose en mmol/min (non insulinodépendante)
EGP : libération hépatique de glucose

Actions de l'insuline
x_1 : transport et captation de glucose
x_2 : utilisation et phosphorylation du glucose
x_3 : action de l'insuline au niveau hépatique

I(t) : insulinémie (mU/l)

Au total, le modèle est décrit par un système d'équations différentielles comportant 9 constantes et 6 paramètres variables.

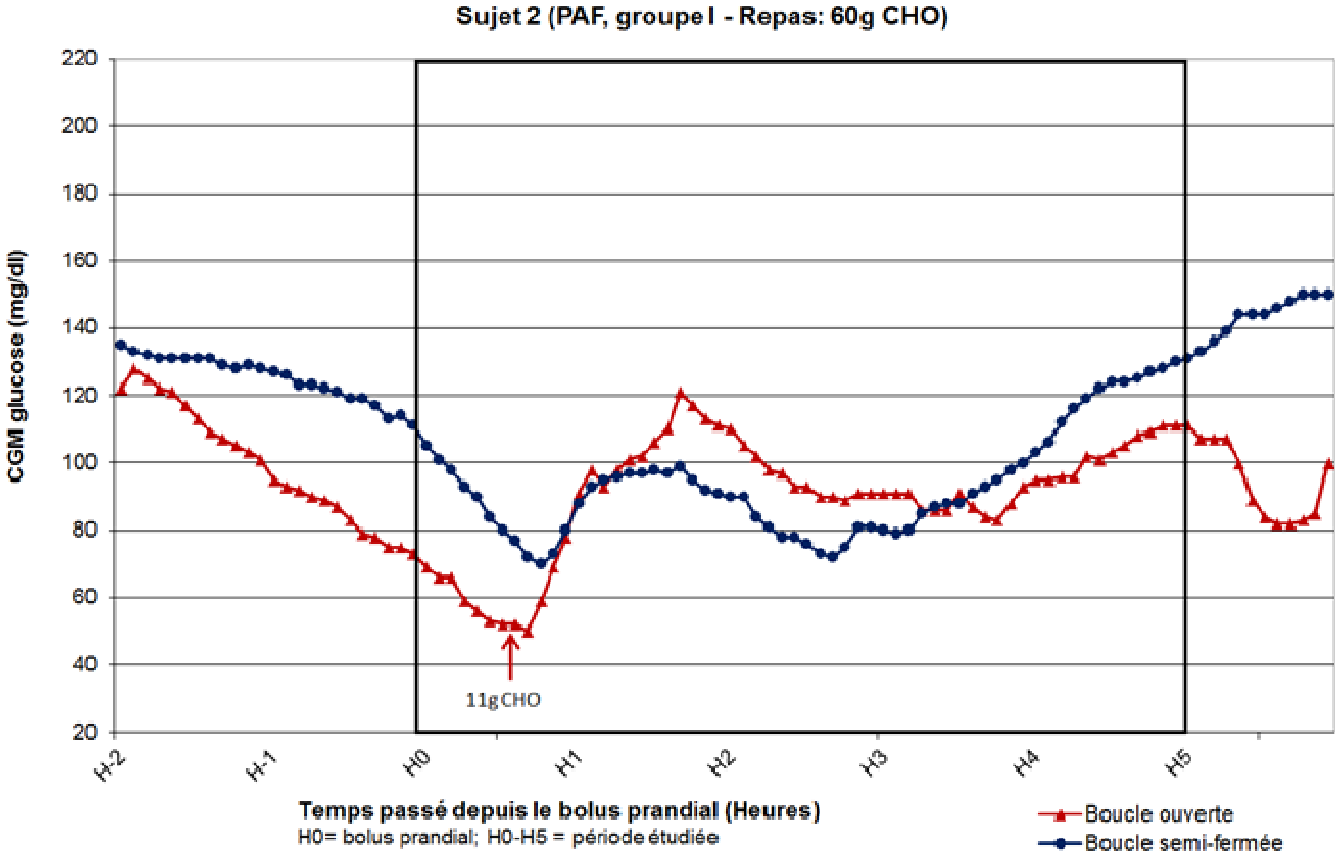
Tableau 3. Les 9 constantes du modèle d'Hovorka :

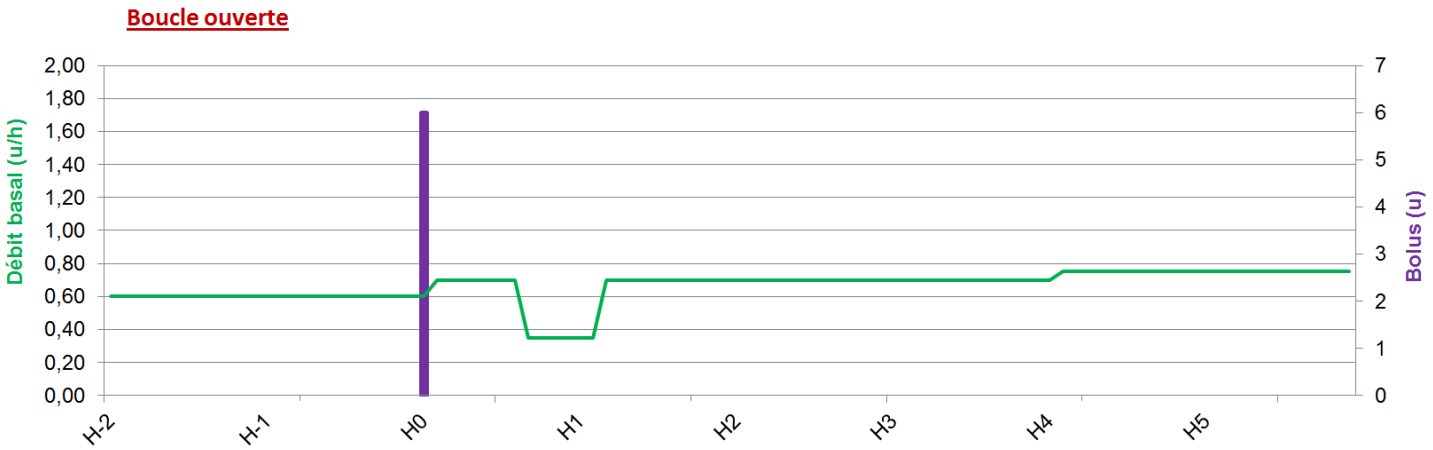
Symbole	Quantité	Valeur
k_{12}	Taux de transfert	0,066 min^{-1}
k_{a1}	Taux de désactivation	0,006 min^{-1}
k_{a2}	Taux de désactivation	0,06 min^{-1}
k_{a3}	Taux de désactivation	0,03 min^{-1}
k_e	Elimination de l'insuline du plasma	0,138 min^{-1}
V_I	Volume de distribution de l'insuline	0,12 L kg^{-1}
V_G	Volume de distribution du glucose	0,16 L kg^{-1}
A_G	Biodisponibilité des CHO	0,8 (sans unité)
$t_{max,G}$	Temps passé jusqu'au pic d'absorption des CHO	40 min

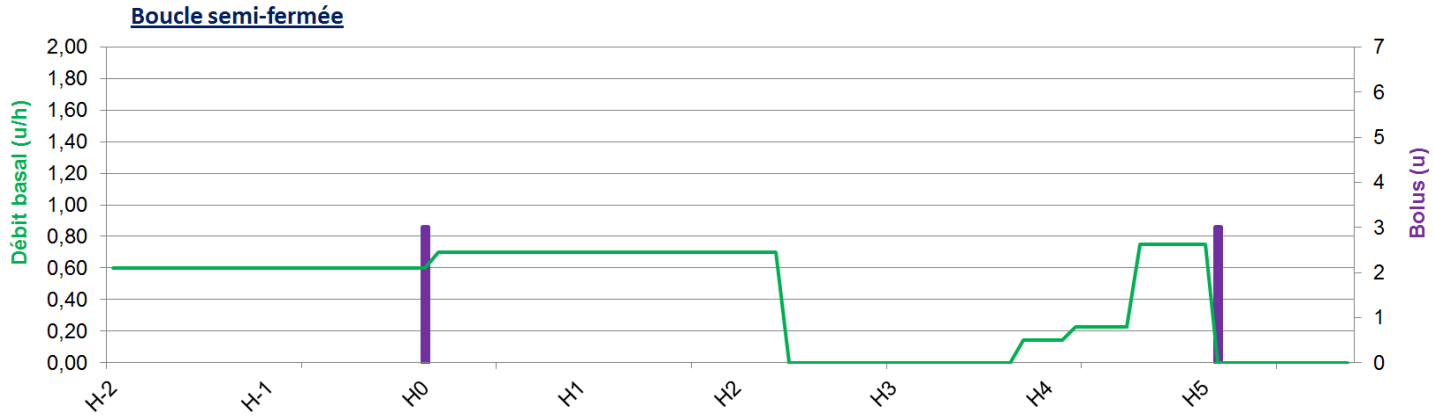
Tableau 4. Les 6 paramètres variables du modèle d'Hovorka :

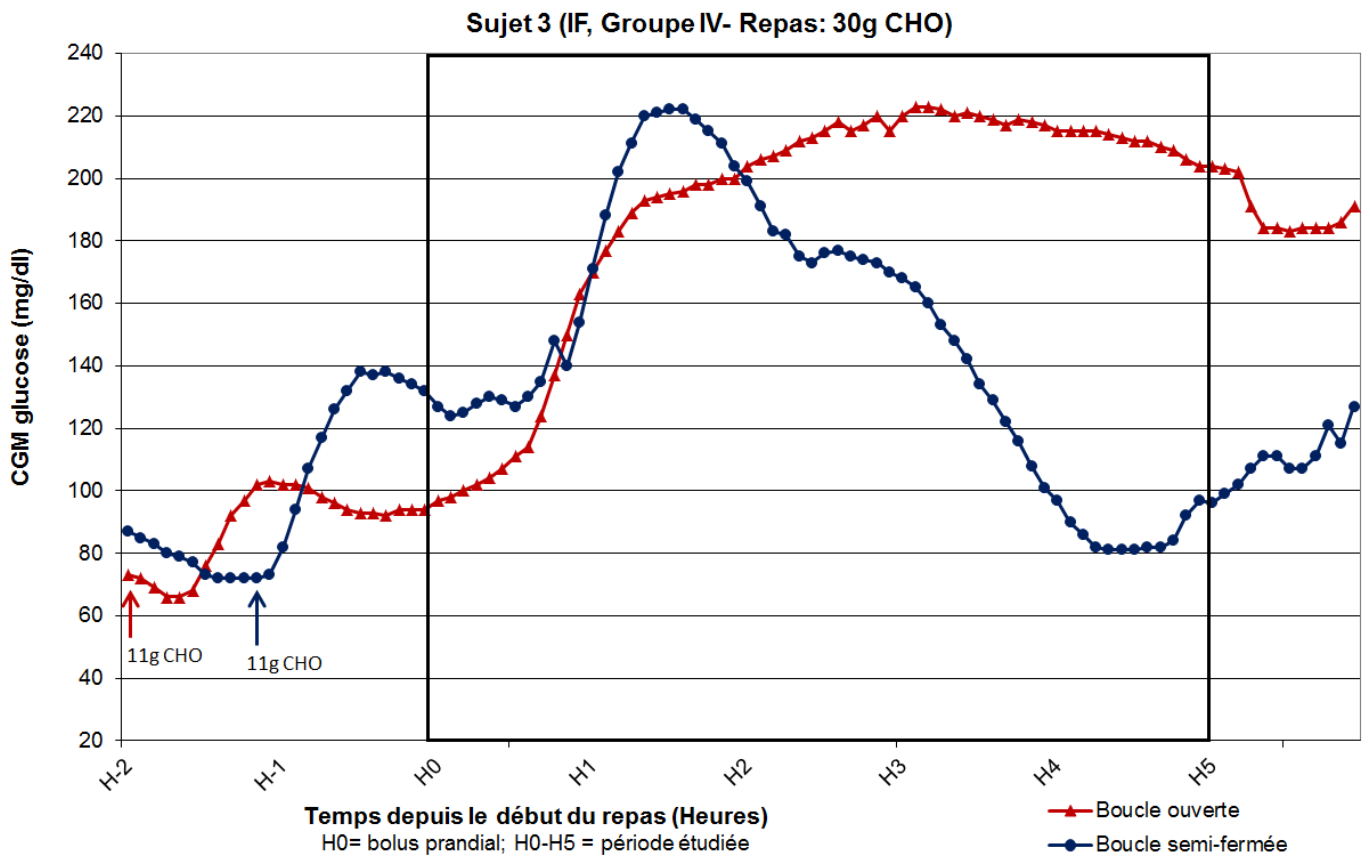
Symbole	Quantité	Valeur moyenne
$S^f_{IT}{}^b = k_{b1}/k_{a1}$	Sensibilité à l'insuline dans le transport du glucose	51,2 x 10^{-4} min^{-1} par mU L^{-1}
$S^f_{ID}{}^b = k_{b2}/k_{a2}$	Sensibilité à l'insuline dans la disposition du glucose	8,2 x 10^{-4} min^{-1} par mU L^{-1}
$S^f_{IE}{}^b = k_{b3}/k_{a3}$	Sensibilité à l'insuline dans la production hépatique de glucose	520 x 10^{-4} min^{-1} par mU L^{-1}
EGP_0	Extrapolation de la production hépatique de glucose pour une insulinémie nulle	0,0161 mmol $kg^{-1}min^{-1}$
F_{01}	Transfert du glucose non-insulino-dépendant	0,0097 mmol kg^{-1} min^{-1}
$t_{max,I}$	Temps passé jusqu'au pic d'absorption de l'insuline rapide injectée en SC	55 min

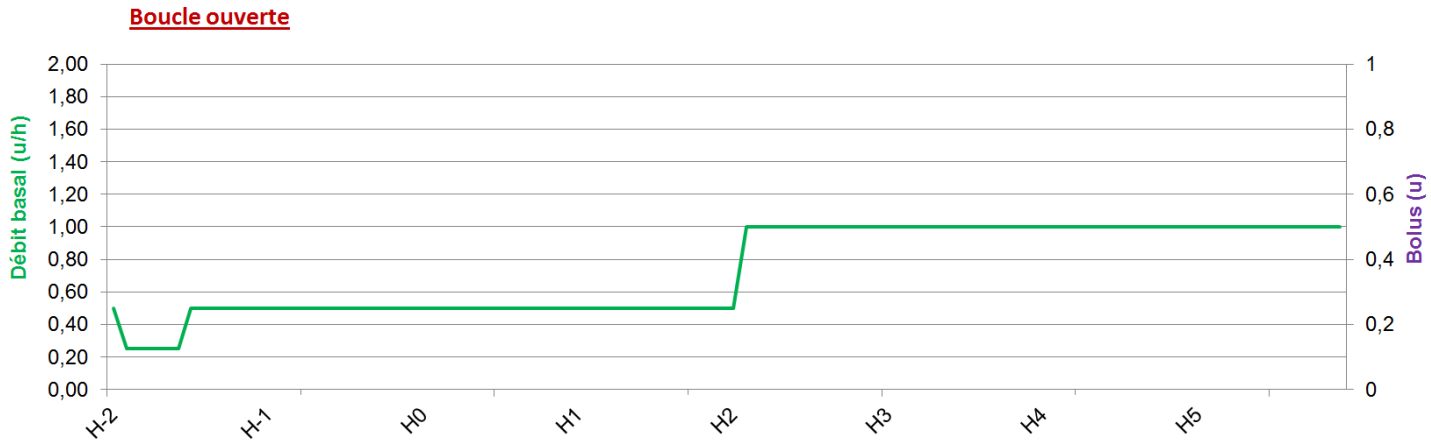
Annexe 3: Tracés CGM et doses d'insuline des patients de l'analyse per-protocole (fig 5 à 13)

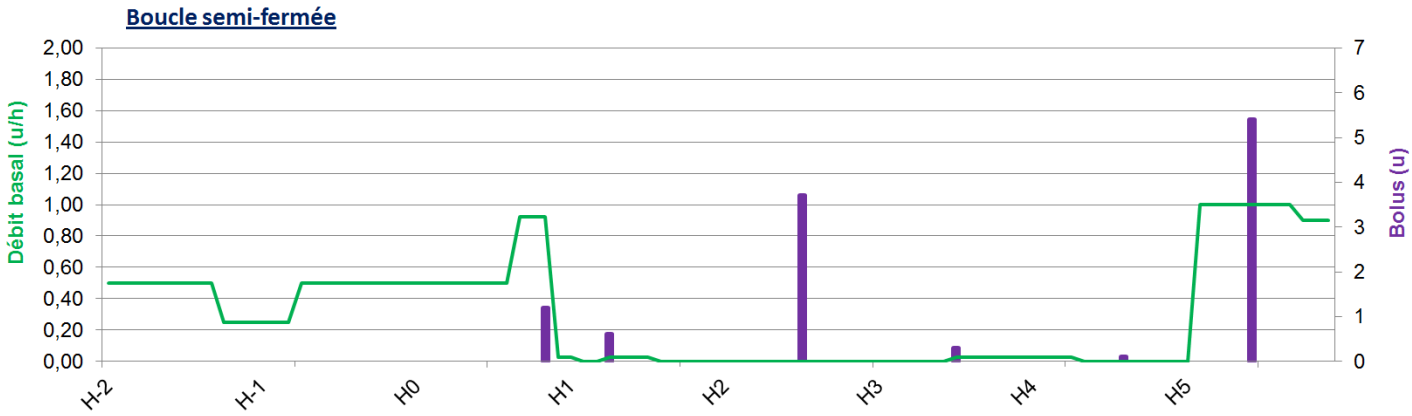


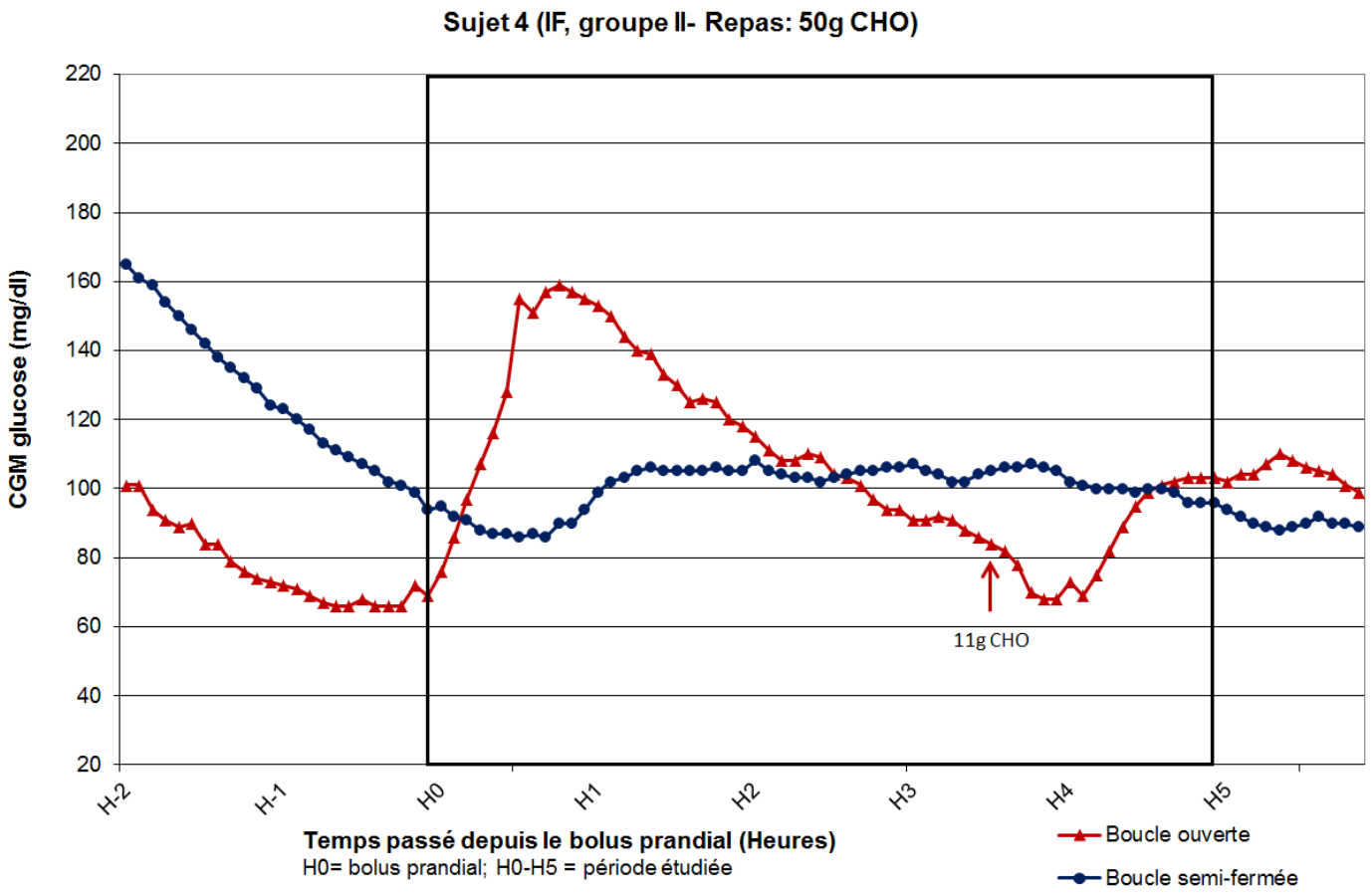


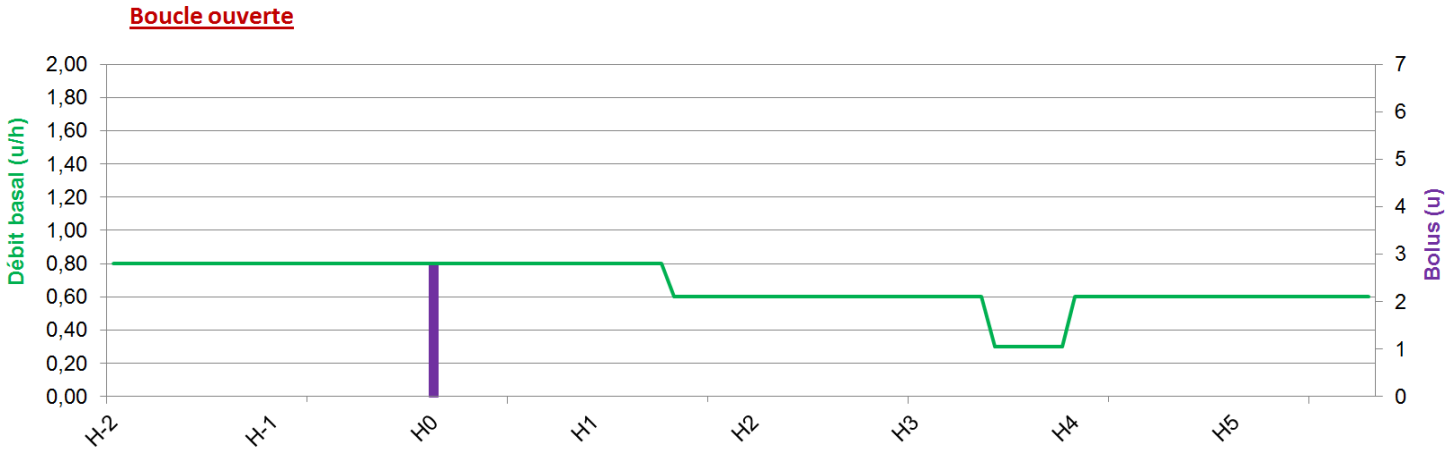


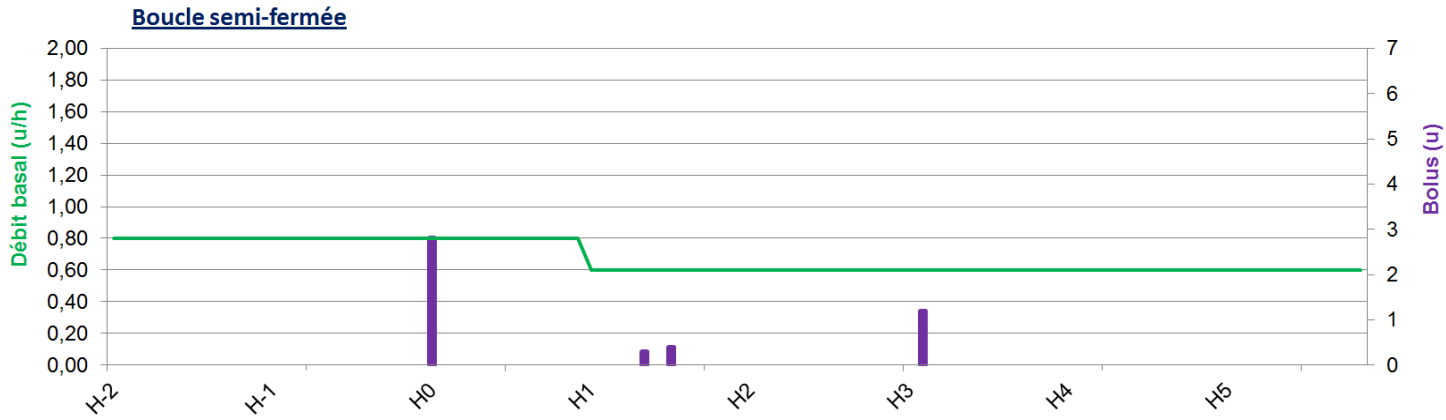

Sujet 3 (IF, Groupe IV- Repas: 30g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
11g CHO
11g CHO
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps depuis le début du repas (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée

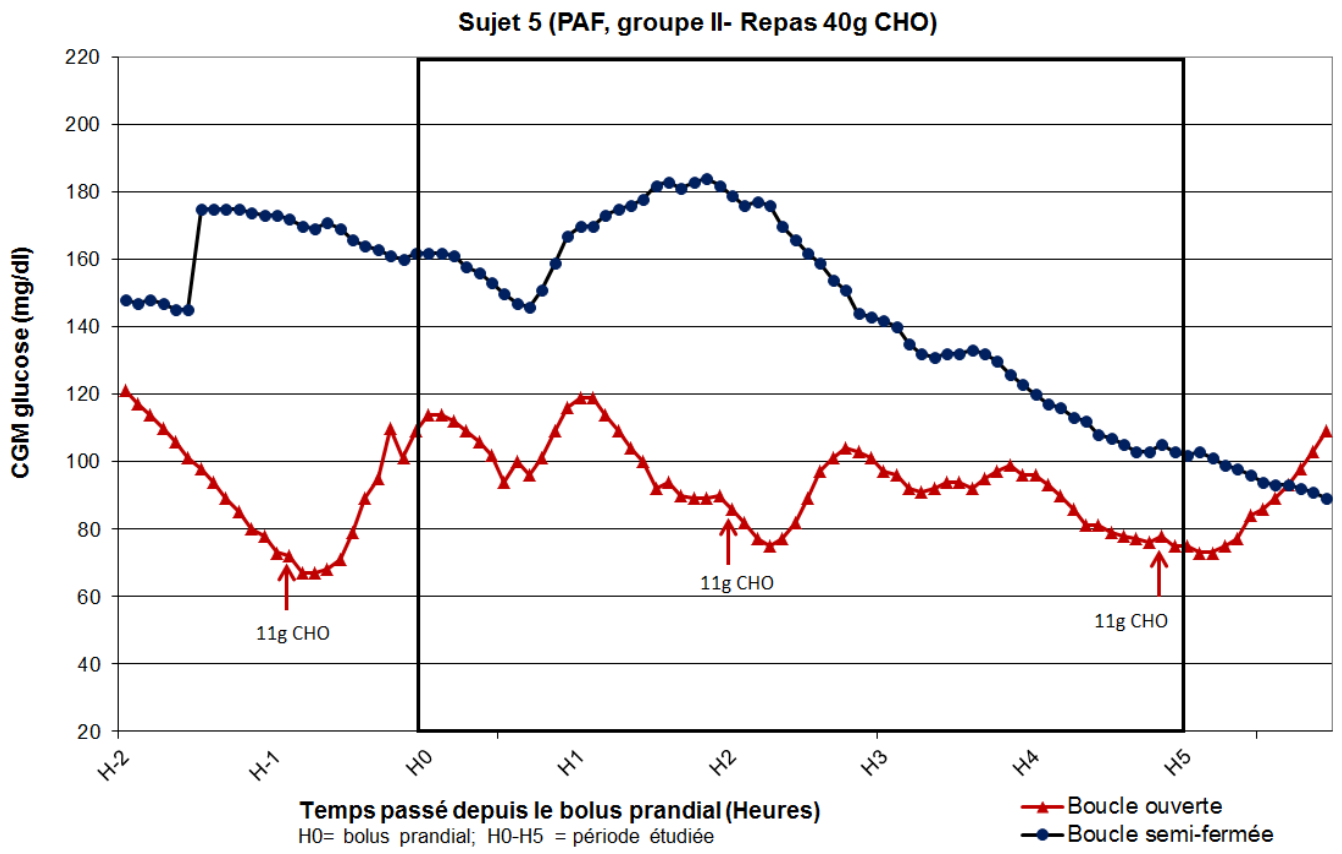

Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

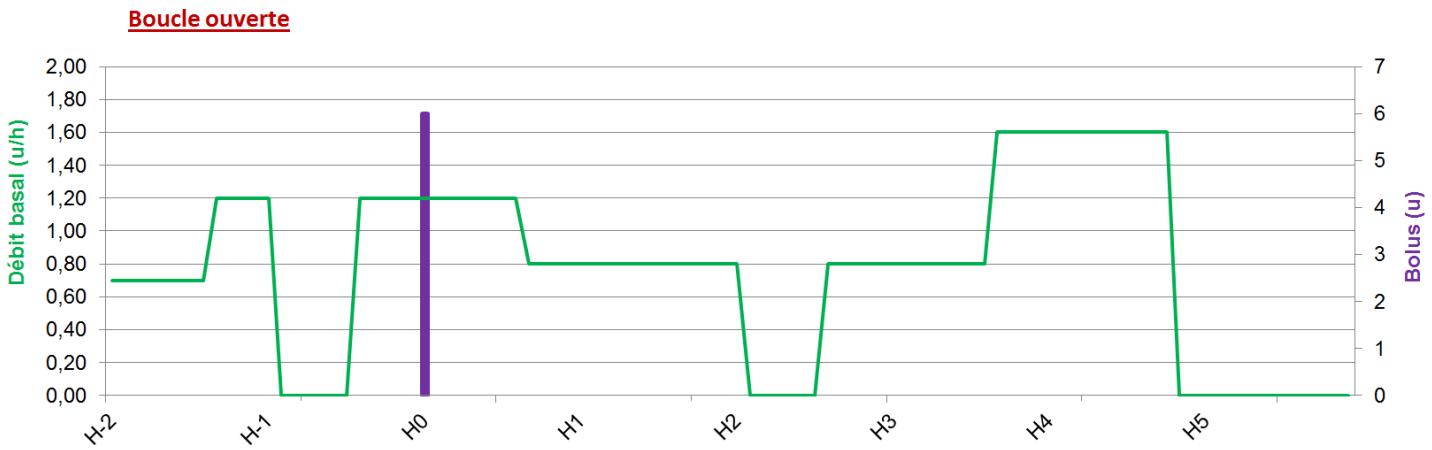

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
7
6
5
4
3
2
1
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

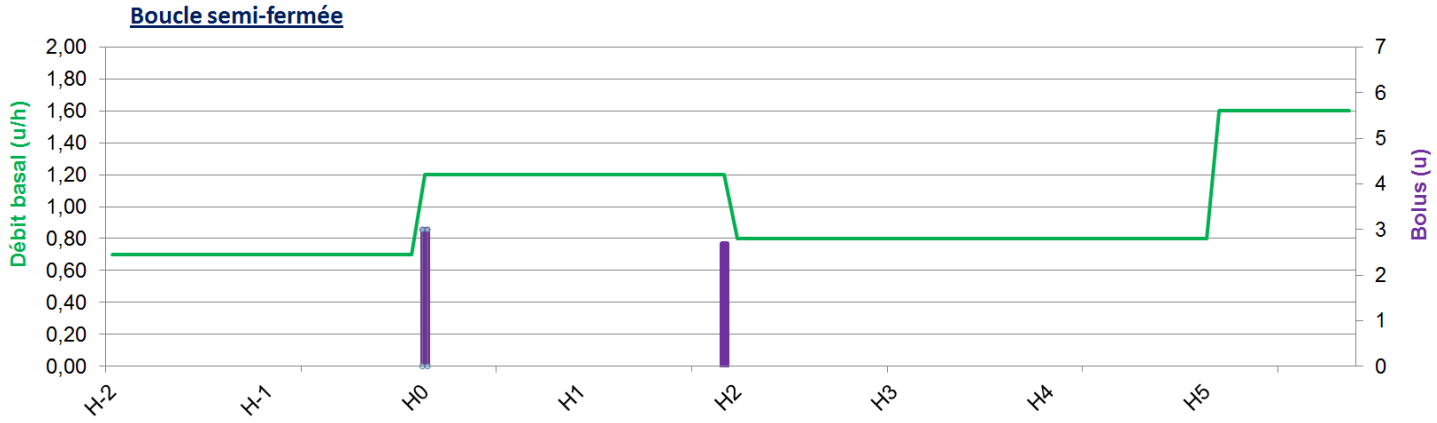

Sujet 4 (IF, groupe II- Repas: 50g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
11g CHO
Temps passé depuis le bolus prandial (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée

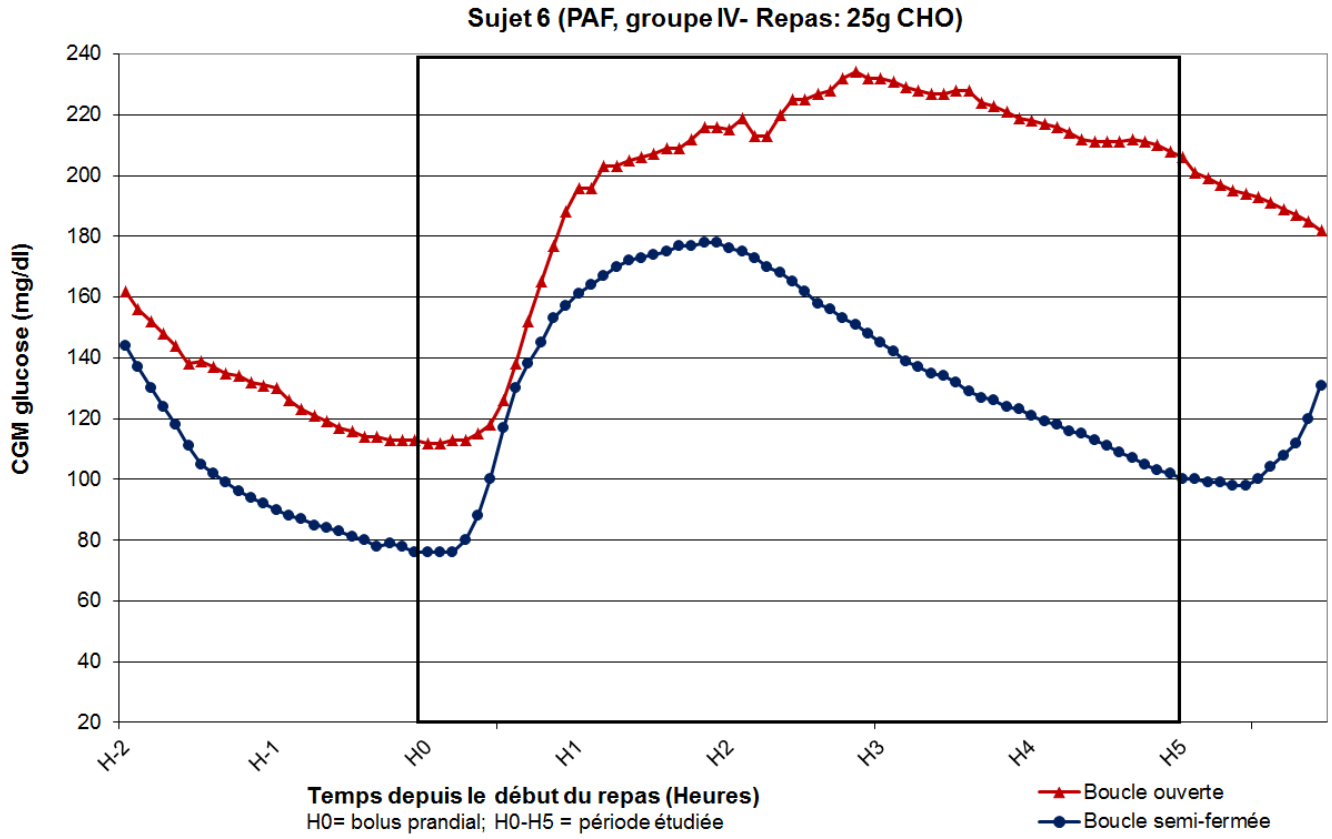

Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
7
6
5
4
3
2
1
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

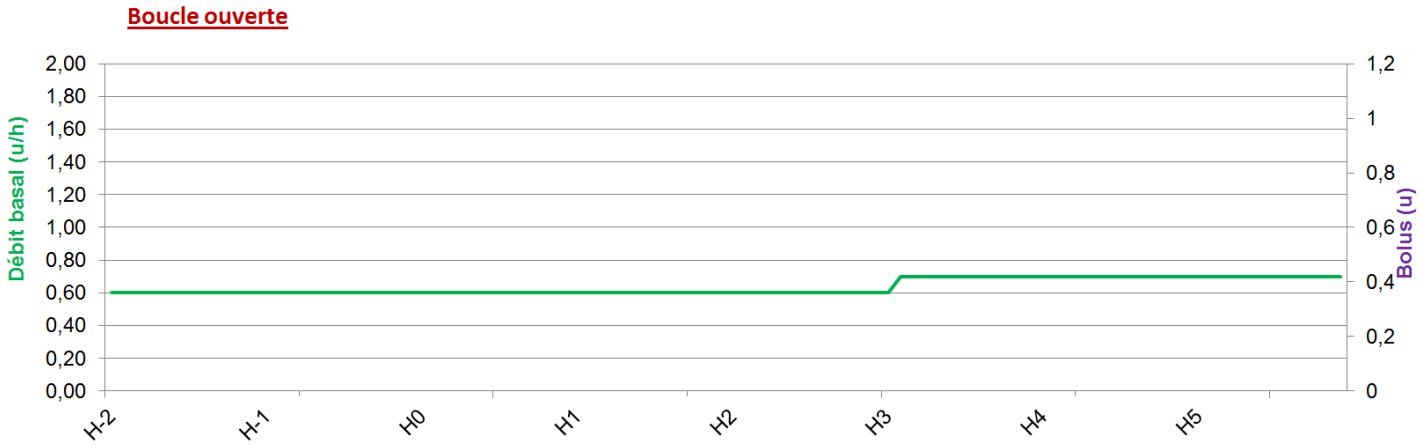

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
7
6
5
4
3
2
1
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

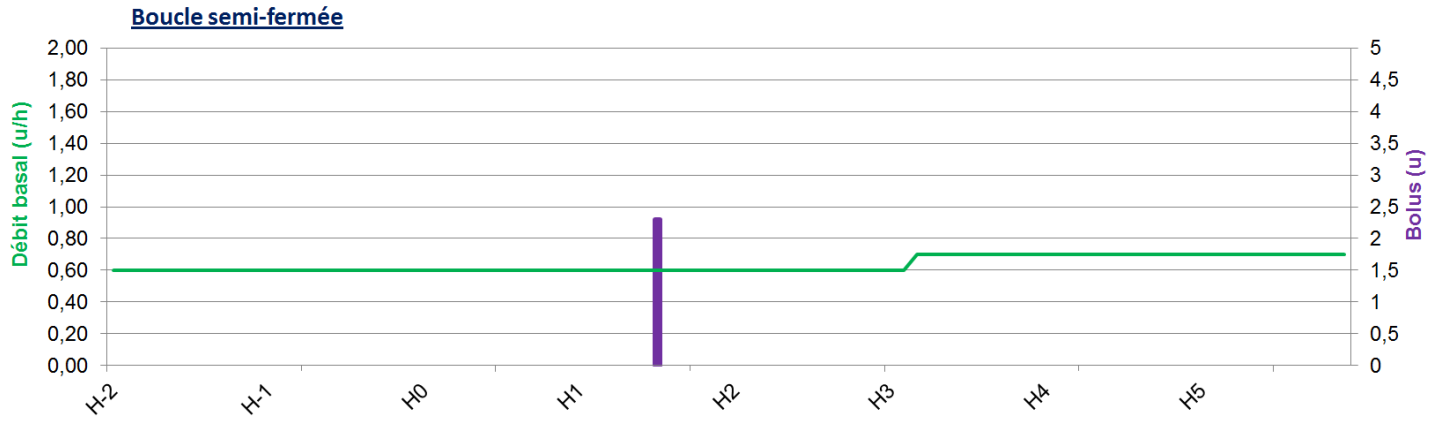

Sujet 5 (PAF, groupe II- Repas 40g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
11g CHO
11g CHO
11g CHO
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps passé depuis le bolus prandial (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée

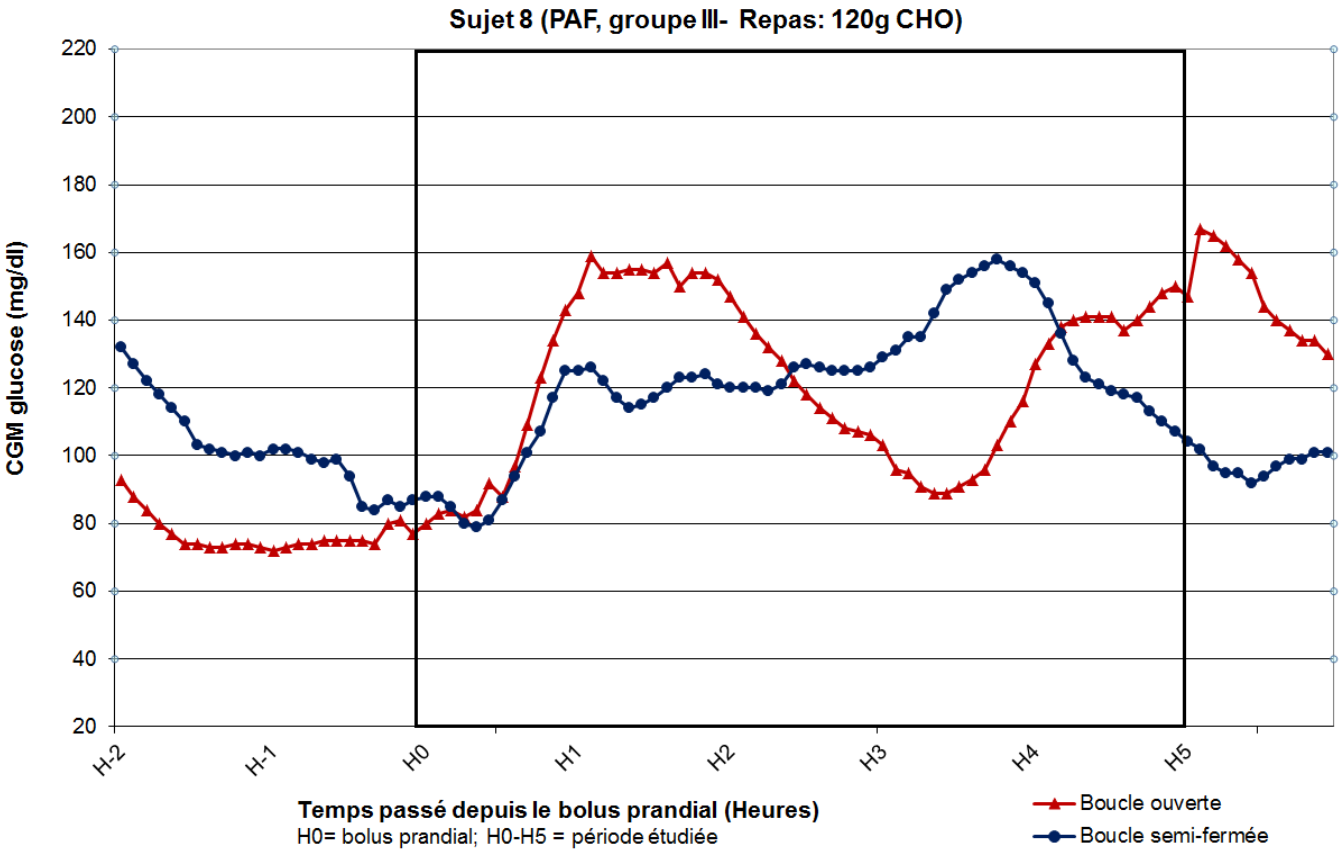

Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
7
6
5
4
3
2
1
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

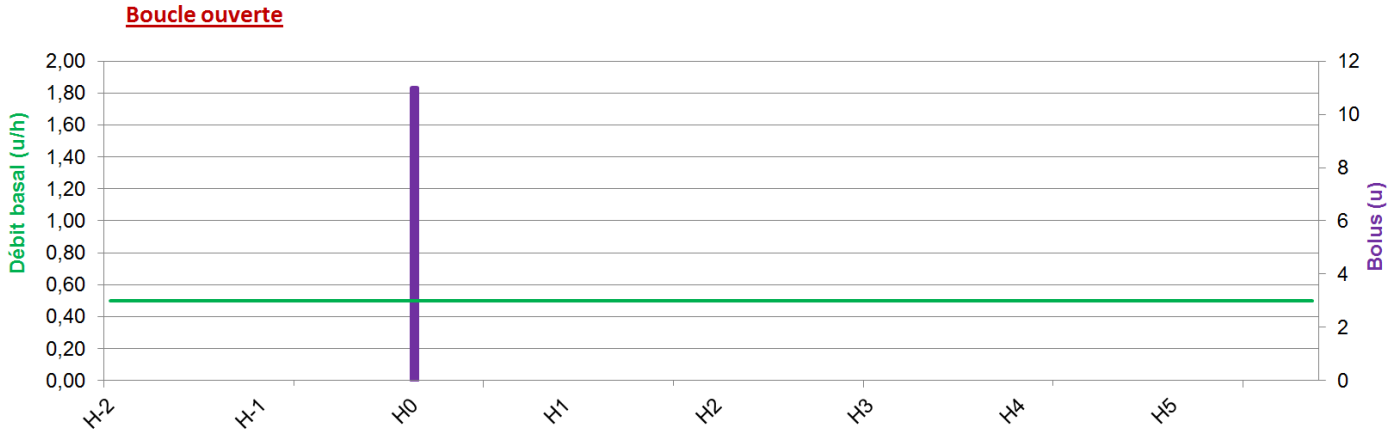

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
7
6
5
4
3
2
1
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

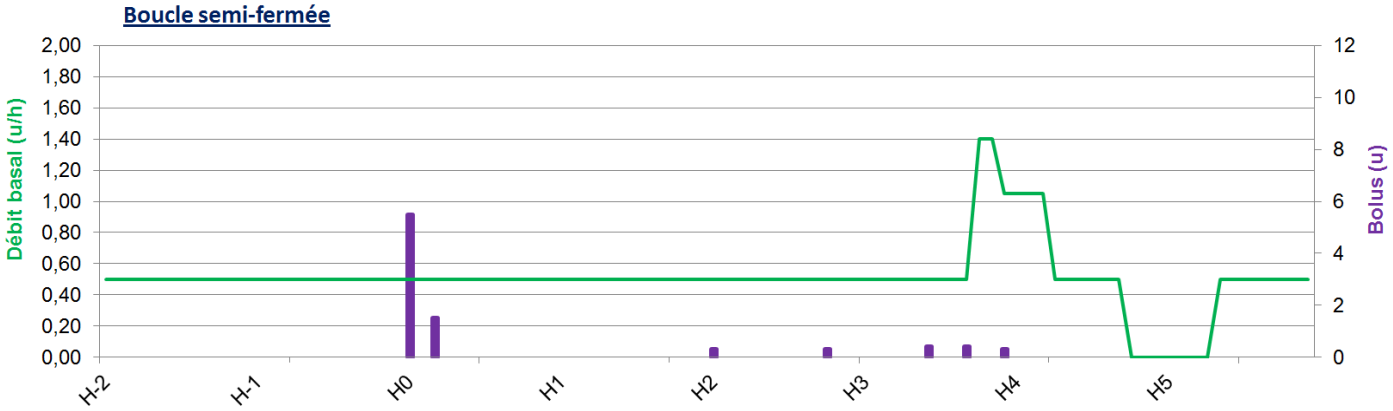

Sujet 6 (PAF, groupe IV- Repas: 25g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps depuis le début du repas (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée

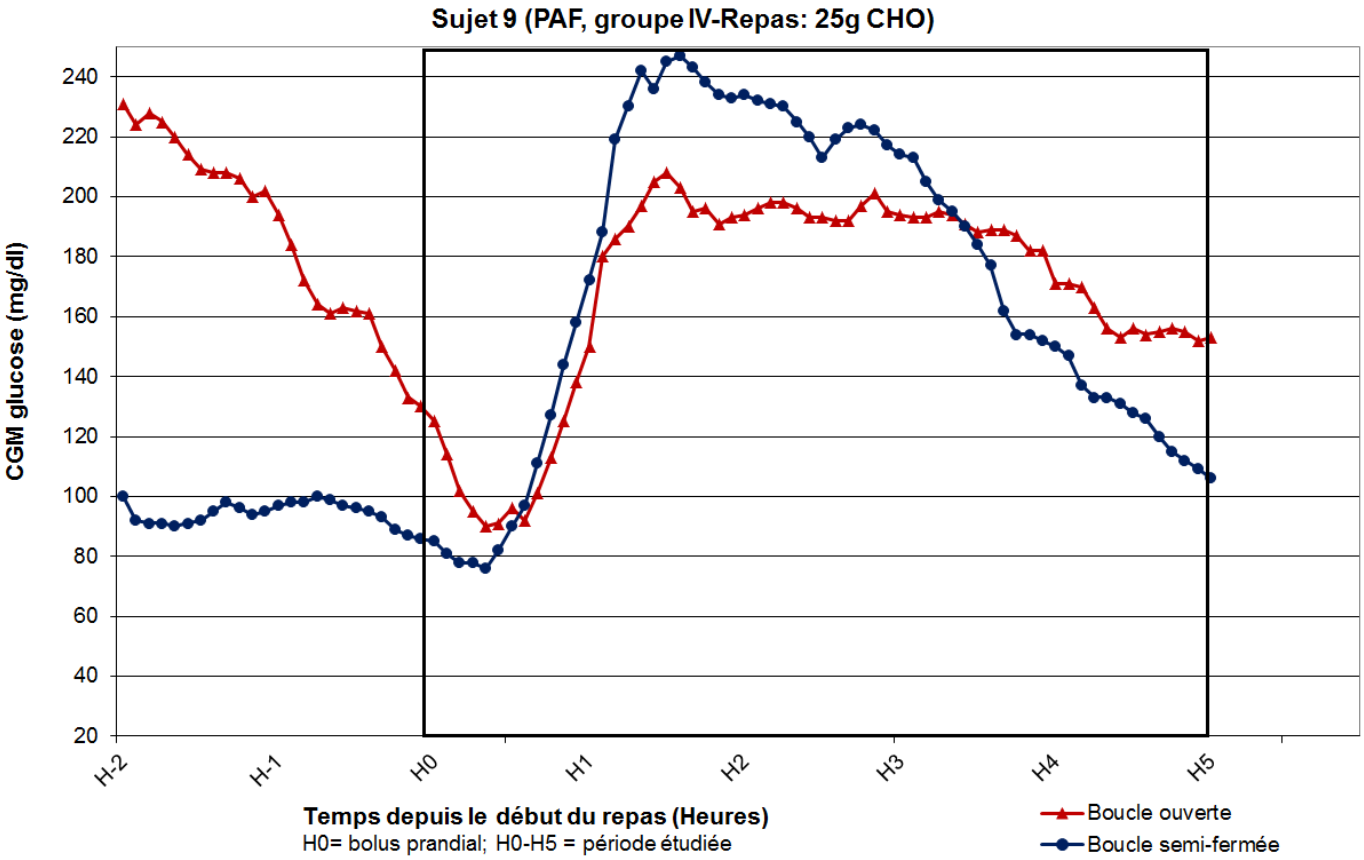

Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

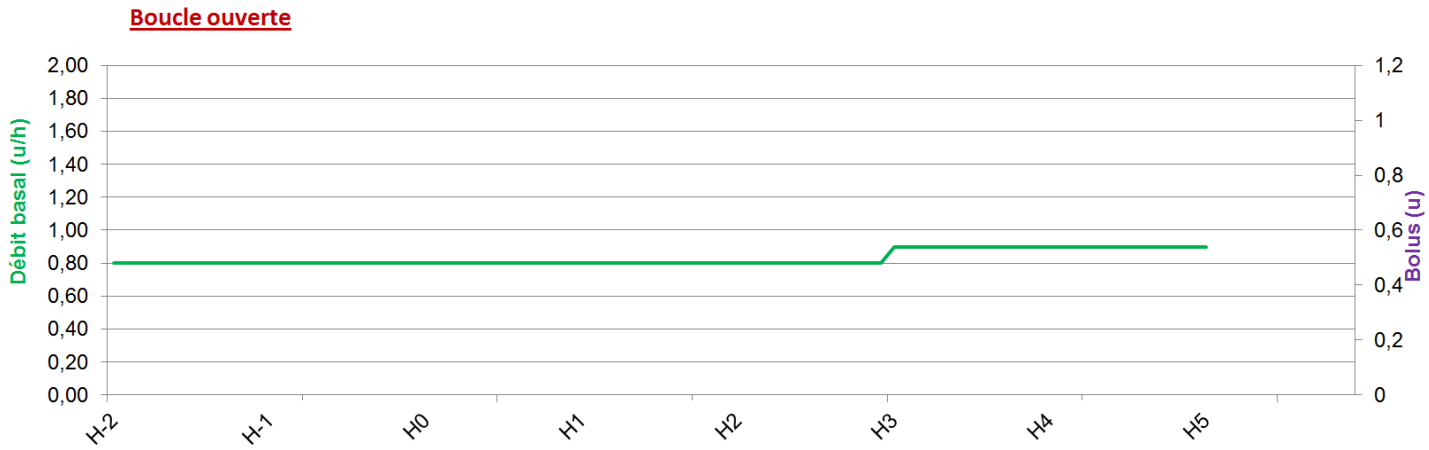

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

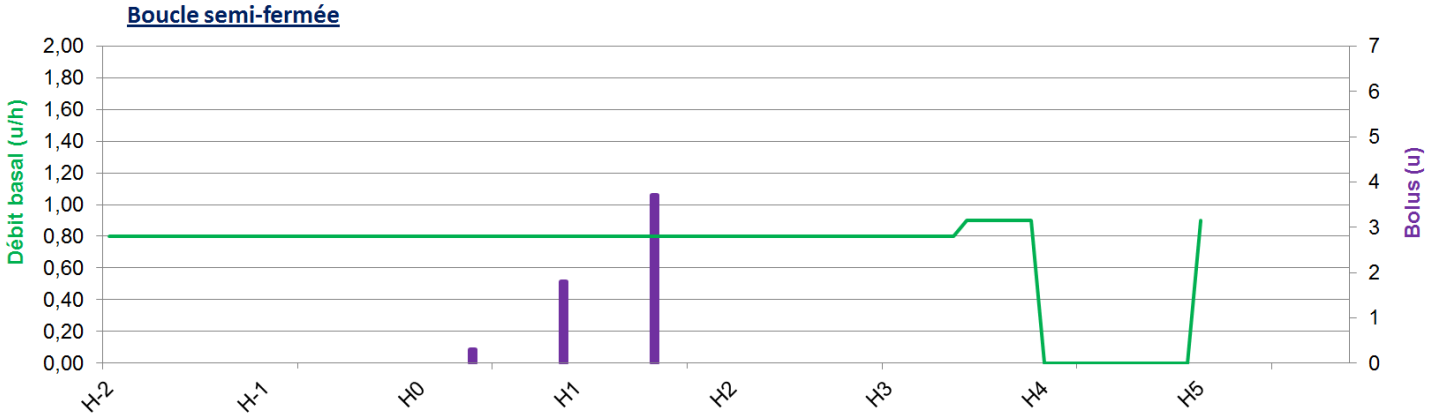

Sujet 8 (PAF, groupe III- Repas: 120g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps passé depuis le bolus prandial (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée

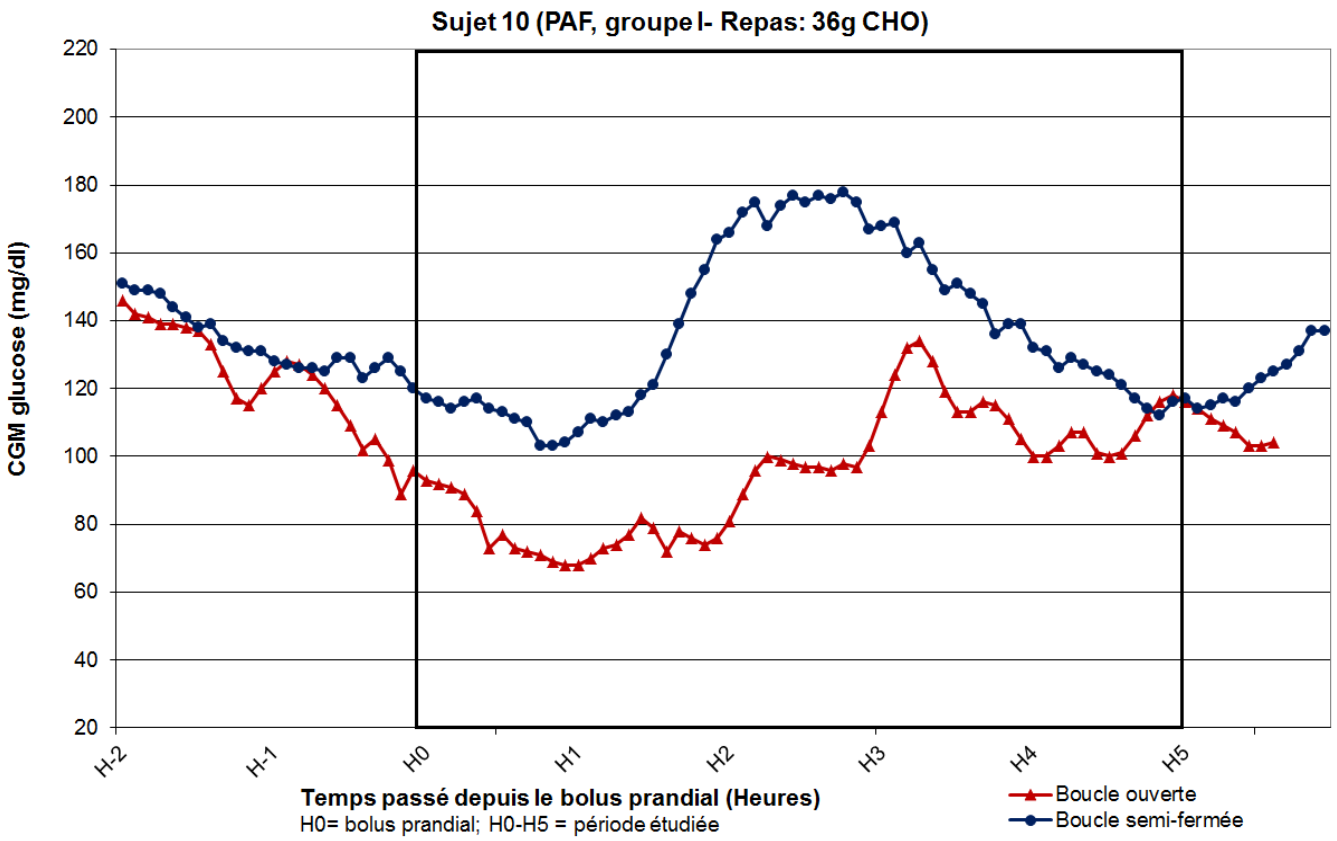

Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
12
10
8
6
4
2
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

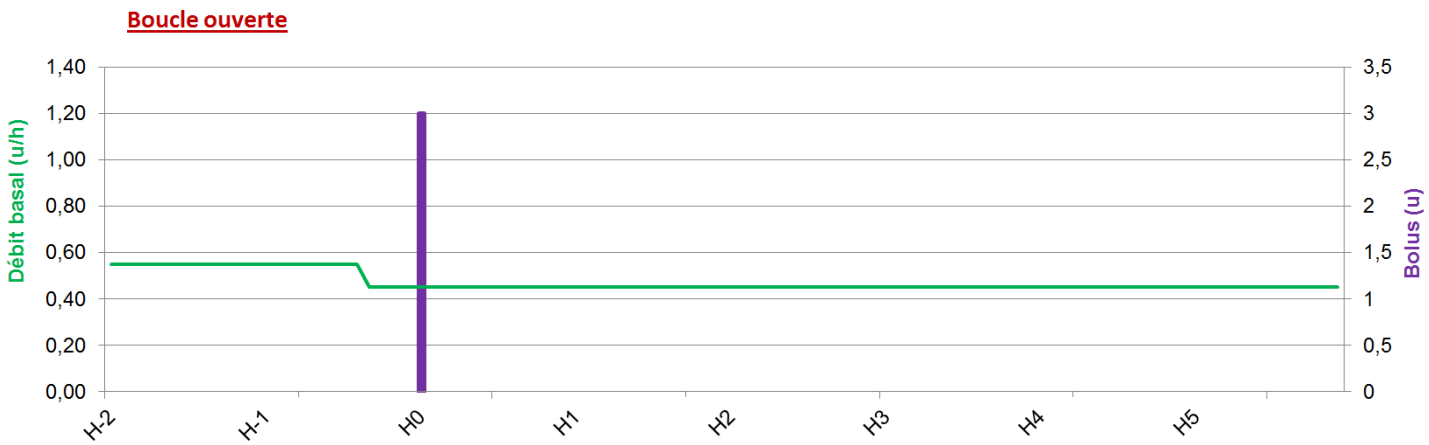

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
12
10
8
6
4
2
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

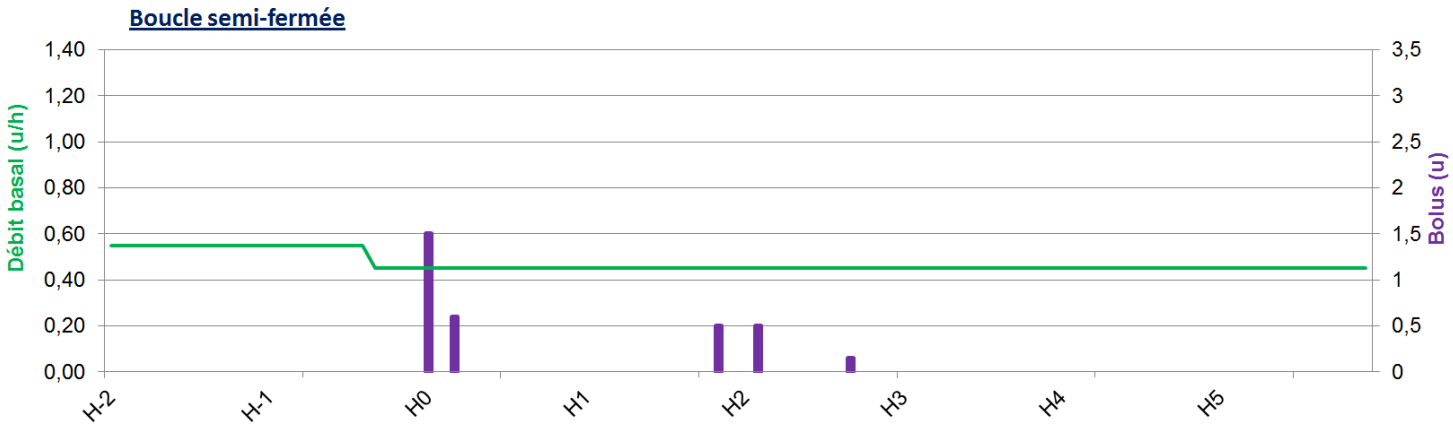

Sujet 9 (PAF, groupe IV-Repas: 25g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps depuis le début du repas (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée

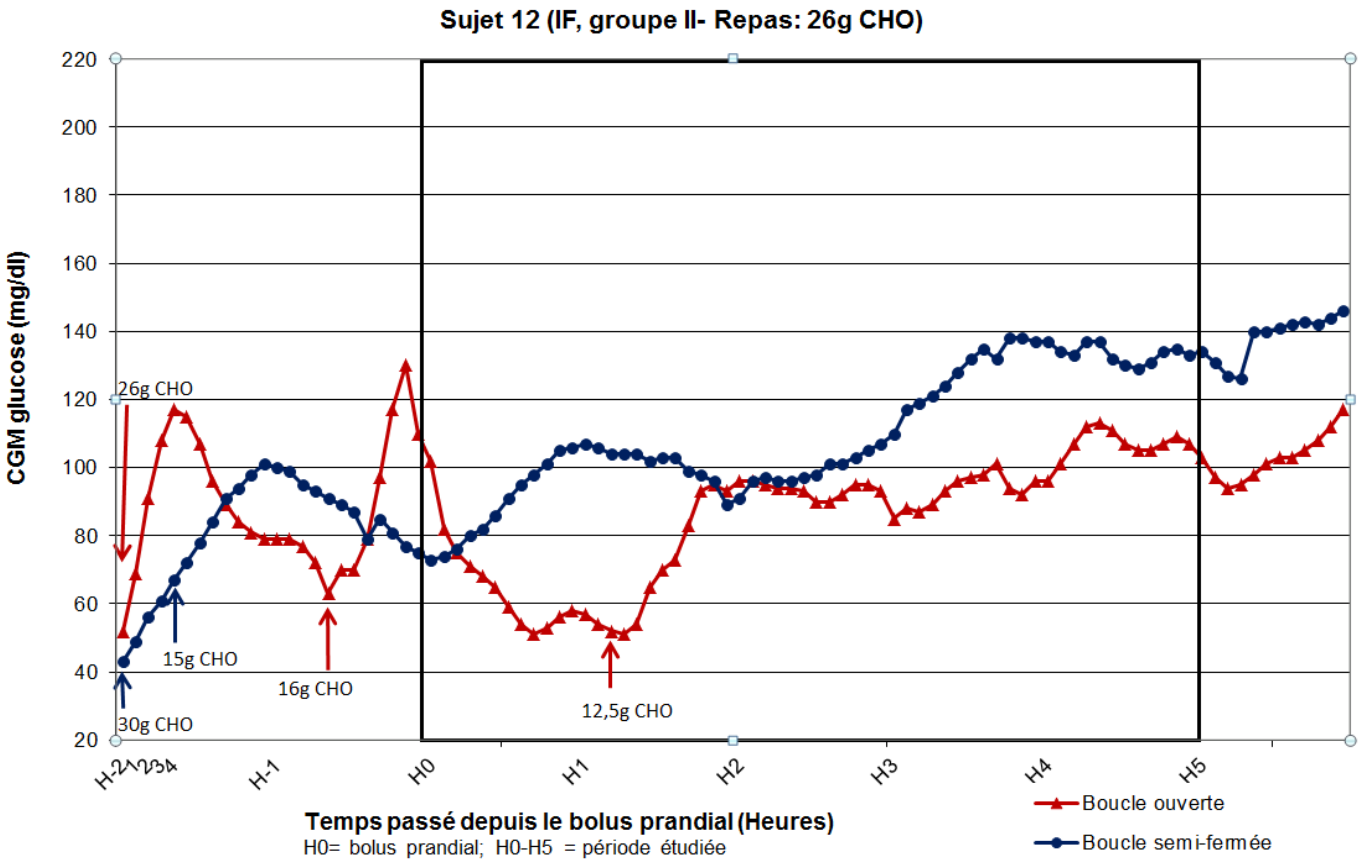

Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

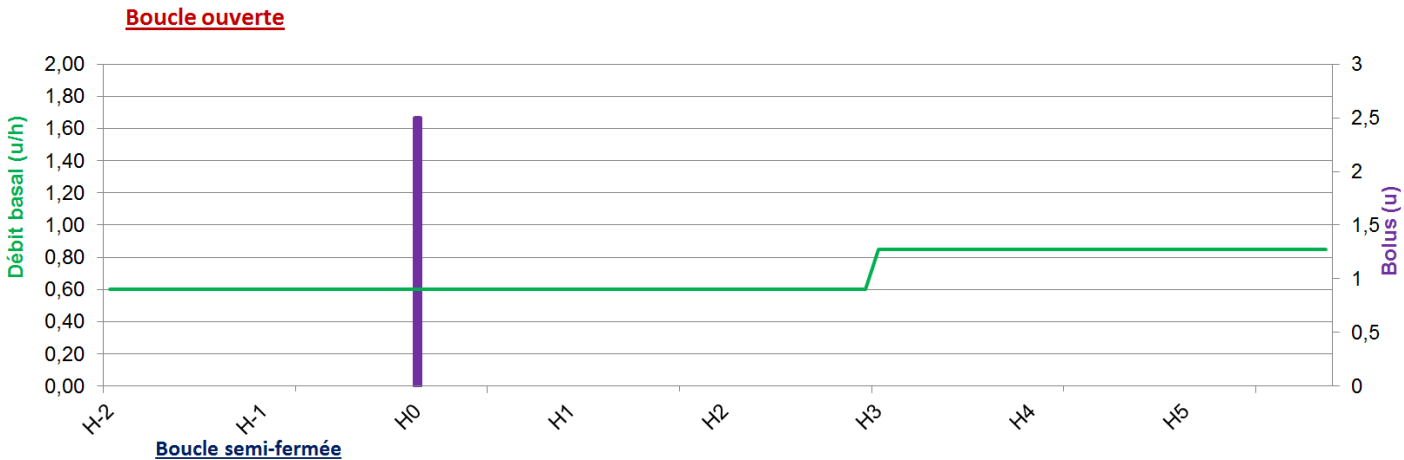

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
7
6
5
4
3
2
1
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

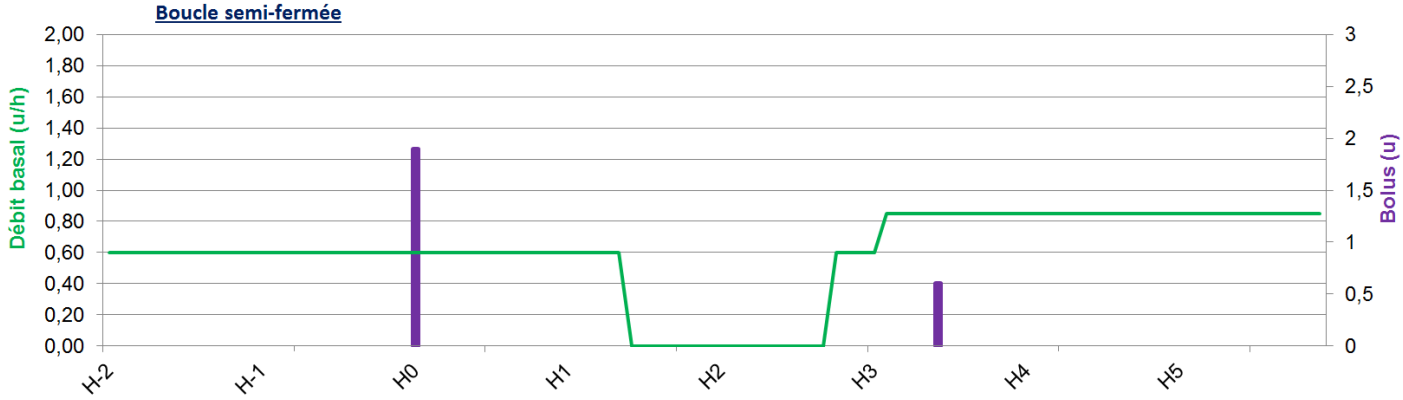

Sujet 10 (PAF, groupe I- Repas: 36g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps passé depuis le bolus prandial (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée


Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

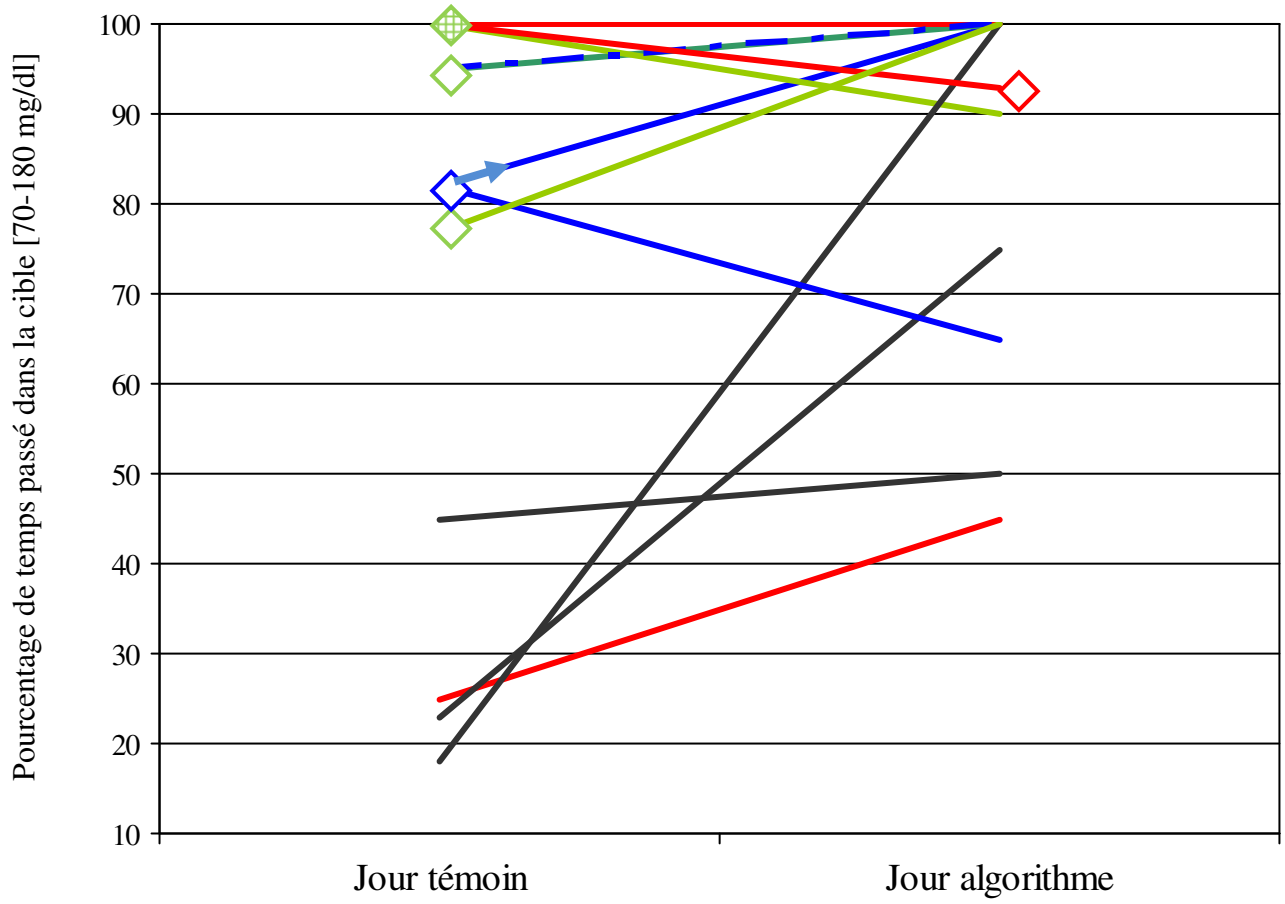

Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5


Sujet 12 (IF, groupe II- Repas: 26g CHO)
CGM glucose (mg/dl)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
26g CHO
15g CHO
16g CHO
12,5g CHO
30g CHO
H-2
1
2
3
4
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5
Temps passé depuis le bolus prandial (Heures)
H0= bolus prandial; H0-H5 = période étudiée
Boucle ouverte
Boucle semi-fermée


Boucle ouverte
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5


Boucle semi-fermée
Débit basal (u/h)
2,00
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Bolus (u)
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
H-2
H-1
H0
H1
H2
H3
H4
H5

Annexe 4 : Résultats individuels du critère de jugement principal (fig 14)



SOUS GROUPES

- Apports glucidiques habituels
- Apports glucidiques faibles
- Apports glucidiques forts
- Bolus oublié

HYPOGLYCEMIES

- 2 apports de CHO durant l'épreuve
- 1 apport de CHO durant l'épreuve

DEUXIEME PARTIE :

Revue de la littérature à partir des principaux articles portant sur des essais cliniques, publiés entre 2010 et août 2014 dans *The Lancet, The New England Journal of Medicine, Diabetes Care et Diabetes.*

L'insulinothérapie intensive permet de réduire, à long terme, l'incidence des complications micro- et macrovasculaires du diabète de type 1 mais elle multiplie également par trois le risque d'hypoglycémie sévère [32-34]. Ce risque serait encore plus important dans la population pédiatrique où les hypoglycémies sévères surviendraient principalement la nuit, à l'origine de 75% des crises convulsives et 6% des décès des jeunes diabétiques de type 1[35-36]. Même dans une étude de large effectif utilisant une pompe à insuline SC couplée à un CGM (affichage en temps réel), seul un tiers des diabétiques de type 1 atteignait une HbA1c < 7% et l'incidence des hypoglycémies sévères n'était pas réduite [37]. L'utilisation d'un CGM au long cours nécessite par ailleurs un important investissement de la part du patient et du diabétologue (éducation…).
Ce contexte explique l'intérêt actuel des chercheurs pour la délivrance de l'insuline en boucle fermée dont les principales attentes sont la diminution des hypoglycémies (notamment nocturnes), la réduction des hyperglycémies postprandiales et donc la baisse de la variabilité glycémique.

Le nombre de publications sur ce sujet n'a cessé d'augmenter ces dernières années. Plus de 40 essais cliniques ont ainsi été référencés en 10 ans. Des différences majeures entre les protocoles de ces études (modalités d'initiation de la BF, horaire et volume des repas, niveau d'activité physique, seuils de définition de l'hypo et hyperglycémie…) empêchent la comparaison directe de leurs résultats. Il est néanmoins admis que la moyenne de temps passé en euglycémie (70 à 180mg/dl) lors de l'utilisation d'un pancréas artificiel est d'environ 70% [30].

La boucle fermée a d'ores et déjà été testée dans des situations très spécifiques : lors de la prise d'hydrocortisone [38], en période gestationnelle [39,40], en phase initiale de découverte d'un diabète de type 1[41], chez des diabétiques de type 2 [42], en phase periopératoire (notamment d'une pancréatectomie totale) [43-44], dans des services de réanimation [45]…

Les tableaux 3 à 7 présentent les résultats d'essais cliniques menés en milieu intra ou extrahospitalier en précisant certains points méthodologiques à prendre en considération dans leur interprétation.

Dans l'optique de commercialiser le plus tôt possible un dispositif de délivrance en boucle fermée de l'insuline, plusieurs consortia internationaux ont vu le jour :
- Le consortium américano-européen « international Artificial Pancreas » (rassemblant depuis 2006 les universités de Virginie, Santa Barbara, Montpellier et Padoue) financé par la Juvenile Diabetes Research Foundation dont les publications figurent dans le **tableau 5.** L'**iconographie A** illustre la plateforme DiAS (Diabetes Assistant) développée sur smartphone.
- Le consortium européen « Artificial Pancreas at Home » (rassemblant depuis 2010 les universités de Cambridge, Montpellier, Amsterdam, Graz, Padoue/Pavie, Neuss), financé par l'Union Européenne dont les publications figurent dans le **tableau 6.** L'**iconographie B** illustre leur

dispositif récemment testé en ambulatoire. Les études monocentriques menées au sein de l'université de Cambridge figurent également dans le tableau 6.
- Le consortium « Diabetes wiREless Artificial pancreas consortiuM = DREAM) (rassemblant les universités de Petah Tikva(Israël), Lubiana (Slovénie) et Hanovre (Allemagne)) dont les publications figurent dans le **tableau 7.** L'**iconographie C** illustre le « MD Logic Artificial Pancreas » qu'il développe.

Les principales publications du l'université de Boston concernant le « pancréas bionique » bihormonal (insuline + glucagon), illustré en **iconographie D**, sont résumées dans le **tableau 8**.

Enfin, le **tableau 9** présente des essais intra hospitaliers évaluant des algorithmes de type PID. L'**iconographie E** illustre le dispositif portable (automatisé et sans fil) mis au point par Medtronic.

L'ensemble des études détaillées dans ces 5 tableaux a permis d'établir, dans un délai très court (2010 à 2014) que :
✓ La moyenne du pourcentage de temps passé entre 70 et 180mg/dl en boucle fermée (ou semi-fermée) varie selon les études de
- 58,3 à 90,1 % en milieu intrahospitalier,
- 66,1 à 94,84 % en ambulatoire.

✓ La moyenne du pourcentage de temps passé entre 70 et ≈ 150mg/dl en boucle fermée exclusivement nocturne, en ambulatoire, varie selon les études de 47,4 à 64%.
✓ En intra-hospitalier, une boucle fermée fonctionnelle a pu être maintenue pendant des durées allant de 6H à 51H y compris dans des configurations comportant des perturbations volontairement provoquées (repas riche en CHO, activité physique).
✓ En ambulatoire, une boucle fermée nocturne (fonctionnelle dans 74,5 à 95% du temps-lorsque précisé) a pu être maintenue pendant des durées allant de 1 à 42 nuits dans des conditions parfois extrêmes (colonie de vacances).
✓ En ambulatoire, une boucle semi-fermée (fonctionnelle dans 83 à 97,7 % du temps- lorsque précisé) a pu être maintenue pendant des durées allant de 28H à 7 jours, y compris dans des configurations comportant des perturbations volontairement provoquées (repas au restaurant, activité physique).
✓ La transmission des informations à la pompe s'est faite de façon semi-ou entièrement automatique.

Malgré ces résultats très prometteurs, certains challenges restent à surmonter avant la commercialisation d'un pancréas artificiel [59].
Ces défis sont de plusieurs ordres :
- technologiques :
> Malgré d'importants progrès, le degré de précision et la fiabilité des CGM restent insuffisants. Ainsi, dans certaines études, la surestimation de la valeur réelle de glycémie par le capteur a entraîné la survenue d'hypoglycémies [25]. De plus, les enzymes utilisées par certains CGM interagissent avec différents médicaments, limitant leurs performances (par exemple : DexCom G4® et l'acétaminophène de prescription fréquente)
> Les occlusions de cathéter ou autres incidents techniques liés à la pompe demeurent un problème fréquent. L'utilisation d'une pompe patch permettrait de réduire leur incidence [60].

> L'autonomie du smartphone, hébergeant l'algorithme, est considérablement réduite par l'utilisation d'une communication de type Bluetooth. Ce qui fait suggérer par certains [52] un usage pour l'instant branché sur secteur, d'une durée limitée (comprenant le dîner et le repos nocturne). La robustesse de la communication à distance des différents composants doit par ailleurs être démontrée.

- pharmacologiques :

> L'instabilité du Glucagon en solution liquide limite sa durée d'utilisation à 24H maximum après remplissage de réservoir de pompe (mode de délivrance non approuvée actuellement). Des analogues du Glucagon, de formulation plus stable sont en cours de développement. Les effets secondaires à long terme de son utilisation doivent encore être éclaircis (syndromes du glucagonome iatrogène, déclin cognitif…). Une consommation importante d'alcool peut par ailleurs compromettre son efficacité [55, 61-64].

> Le délai nécessaire avant le pic d'action (≈90 min, variabilité intra et inter-individuelle) des analogues rapides de l'insuline limite de façon importante les performances du pancréas artificiel [65].

-physiologiques :

> Les algorithmes de boucle semi-fermée ne considèrent que les apports en CHO alors que la prise en compte des apports en protides et lipides dans le calcul de la dose d'insuline prandiale a prouvé son efficacité (réduction de l'HbA1c) [66].

> Connaissant les variations significatives de l'insulinosensibilité liées au stress, à l'activité physique…il serait intéressant d'évaluer les performances d'un algorithme informé par le patient de la survenue de ces différents évènements.

- ergonomique : l'acceptation par le patient d'un dispositif qui associe une (ou plusieurs) pompe (s) sous cutanée(s), un (ou plusieurs) CGM et un outil informatique hébergeant l'algorithme (avec éventuellement des alarmes de sécurité) reste à définir. Peu d'études se sont pour l'instant intéressées à cette question. 90% des parents de jeunes diabétiques de type 1 seraient rassurés par une délivrance de l'insuline en boucle fermée la nuit malgré le manque d'ergonomie des dispositifs actuels [67].

En conclusion, la revue de la littérature justifie les espoirs portés par les patients et leurs diabétologues sur les dispositifs de délivrance en boucle fermée de l'insuline (+/- glucagon). La diminution du risque hypoglycémique et/ou l'amélioration du temps passé dans la cible glycémique sont significatives dans la plupart des études malgré des défis de plus en plus importants (utilisation sans supervision à domicile par des adolescents...). Un plus grand recul est néanmoins nécessaire afin de démontrer leur efficacité en terme de baisse d'HbA1c ou réduction des hypoglycémies sévères et leur sécurité d'emploi notamment en cas de dysfonctionnement du système (occlusion du cathéter de pompe, perte de la communication entre les composants…).

TABLEAU 5 = Consortium JDRF international Artificial Pancreas (iAP) : Etats-Unis + Europe

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Breton Diabetes 2012 [3]	Randomisé Cross-over (BO vs BsF) Multicentrique Intra hospitalier	11 ados 27 adultes	MPC + Module de sécurité Glycémie cible [70-180mg/dl] - Module « standard » : éviter les excursions extrêmes (en complément de l'insulinothérapie habituelle) -Module « renforcé» : contrôle glycémique optimal	2 CGM Dexcom 7P ou Freestyle Navigator (1 seul utilisé par l'algo) OmniPod pompe Ordinateur portable Communication CGM → algo → pompe entièrement automatisée	18H (2H de « préchauffe » exclues de l'analyse) Ex. physique : 30min Repas libres : - bolus repas habituel si Module « standard » - bolus calculé par l'algorithme informé des apports en CHO, si Module « renforcé »	5 patients (sur 38) exclus : 3 erreurs du capteur ou du logiciel, 1 exclu de l'analyse « nocturne » car hyperglycémie postprandiale persistante, 1 insulino-sensibilité différente entre les 2 jours d'épreuve Module « standard »: Temps passé [70-180mg/dl] : 61,1 (BO) vs 74,5% (BsF) * Temps passé [80-140mg/dl] : 34,9 (BO) vs 37,4% (BsF) Hypoglycémie : 1,08 (BO) vs 0,4(BsF)/patient * Gly moyenne : 159 (BO) vs 150 (BsF) mg/dl Module « renforcé » : Temps passé [70-180mg/dl] : 76,8 (BO) vs 90,1% (BsF) * Temps passé [80-140mg/dl] : 47,2 (BO) vs 62,0% (BsF) Hypoglycémie : 1,4 (BO) vs 1,6(BsF)/patient Gly moyenne : 139 (BO) vs 120 (BsF) mg/dl *
Cette étude démontre: - la **faisabilité d'une communication entièrement automatisée** entre les composants d'une BsF. - **l'efficacité et la sécurité des 2 types de modules** pour contrôler la glycémie par comparaison à la BO, en particulier dans la période nocturne. - l'architecture de l'algorithme est avantageuse car elle permet le choix entre des modules répondant à des objectifs différents, selon les besoins du patient.						
Dassau Dia. Care 2013 [18] **(financement JDRF)**	Etude pilote Non contrôlée Bicentrique (Californie/ Israël) Intra hospitalier	17 adultes	MPC + Module de Sécurité (IOB) Glycémie cible [80-140mg/dl]	2 CGM Dexcom 7P (1 seul utilisé par l'algo) OmniPod pompe Ordinateur Communication CGM → algo → pompe entièrement automatisée	22 essais de BF (≈ 6H) 3 objectifs : - normaliser une glycémie initiale entre 84 et 251mg/dl -maintenir en euglycémie - surmonter un apport non annoncé de 30+/-5 g de CHO	4 essais exclus : échecs technologiques ou données de glucose plasmatique manquantes Temps passé [80-180mg/dl] : 70% Temps passé [80-140mg/dl] : 36% Glycémie <70mg/dl : 0% (Gly. veineuse), 2% (CGM) Low Blood Glucose Indice = 0.34 High Blood Glucose Indice = 5.1
Ce système en boucle fermée automatisé permet un **bon contrôle glycémique, même après un apport réduit en CHO**, sans survenue d'hypoglycémie dans les 2H suivant le repas.						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

SUITE TABLEAU 5

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Kovatchev Dia. Care 2013 [46]	Etude de faisabilité de l'hébergement sur smartphone de l'algorithme Multicentrique Hybride (intra-hospitalier et ambulatoire) ou Extra-hospitalier	20 adultes	Module de sécurité (gestion du risque hypoglycémique) + Module MPC « standard » (éviter les excursions extrêmes)	2 CGM Dexcom 7P (1 seul utilisé par l'algo) OmniPod pompe Plateforme DiAs (Diabetes Assistant) sur smartphone Communication CGM → algo → pompe entièrement automatisée et sans fil Site internet de télésurveillance	13H de BO puis 29 H de BsF (dont 10H à l'hôpital dans les centres européens) Repas libres, apports en CHO annoncés à l'algorithme	3 arrêts décidés par l'investigateur (hyperglycémie + cétone) Temps passé sans aucun dysfonctionnement du système : 97,7% (807,5/826,5H) Remise en place nécessaire de la pompe : 0,12/24H ; du CGM : 0,02/24H ; de DiAs : 0,09/24H Performance de l'algorithme (pas l'objectif principal du protocole de l'étude) : *Temps passé [70-180mg/dl] : 80% (BO) vs 72% (BsF)* *Hypoglycémie (épisode/jour) :0,53 (BO) vs 0,27 (BsF)*
La plateforme DiAs hébergée sur smartphone rend possible **l'utilisation ambulatoire** d'un système en boucle semi-fermée **portable**.						
Kovatchev Dia. Care 2014 [47]	Randomisé Cross-over (BO vs BsF) Multicentrique Extra-hospitalier (hôtel/pension) sous supervision	20 adultes	Module de sécurité (gestion du risque hypoglycémique) + IOB + Module MPC « renforcé» : (contrôle glycémique optimal)	2 CGM Dexcom G4p (1 seul utilisé par l'algo) Tandem t :slim pompe Plateforme DiAs sur smartphone Communication CGM → algo → pompe entièrement automatisée et sans fil Site internet de télésurveillance	40H Repas libres, à heure variable. ≥ 1 restaurant Apports en CHO annoncés à l'algo. qui calcule le bolus repas Alcool autorisé. Marche de 45min.	2 arrêts d'étude (1 hypoglycémie en BO, 1 Hyperglycémie + cétone en BsF) 96,5% de données valides (3,5%: occlusions de la pompe ou échecs de transmission) *Low Blood Glucose Indice :1,12 (BO) vs 0,64 (BsF) ** *Hypoglycémie 2,39 (BO) vs 1,22 (BsF) épisodes/session ** *Temps passé [70-180mg/dl] : 70,7 (BO) vs 66,1% (BsF)* *Gly moyenne : 151 (BO) vs 160 (BsF) mg/dl ** 1er essai clinique randomisé en ambulatoire (sous supervision médicale) évaluant le bénéfice d'un système en boucle semi-fermée portable, en terme de réduction du risque hypoglycémique. Son utilisation **réduit l'incidence des hypoglycémies**, en augmentant modérément la valeur moyenne des glycémies (réglages de l'algorithme à améliorer) Attention : durée de vie de la batterie limitée à 12 H.

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

SUITE TABLEAU 5

1er Auteur Revue Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Ly Dia.Care 2014 [48]	Randomisé Cross-over (BO vs BF) Extra-hospitalier (camp d'été) sous supervision	20 enfants et ados (10-21 ans)	Module de sécurité : Gestion du risque hypoglycémique et hyperglycémique (en fonction de l'IOB) En complément de l'insulinothérapie habituelle Glycémie cible = 160mg/dl de 23H à 2H puis diminution progressive jusqu'à 120mg/dl à 6H	1 CGM Dexcom G4p Tandem t :slim pompe Plateforme DiAs sur smartphone Communication CGM → algo → pompe entièrement automatisée et sans fil Site internet de télésurveillance	BF nocturne durant 2 ou 3 nuits	54 nuits en BF vs 52 nuits en BO BF fonctionne 95% du temps. Aucune intervention nécessaire : 28% des nuits seulement 9 nuits de BF : switch pour BO (En PP : seules les nuits avec BF>5H) Période nocturne : analyse en ITT *Temps passé [70-150mg/dl] : 55(BO) vs 62% (BF)* *Gly moyenne : 146 (BO) vs 147mg/dl (BF)* *Nuits avec ≥ 1 hypo (<70mg/dl) : 21 (BO) vs 11(BF)* *Gly à 7H : 150 (BO) vs 132 (BF)mg/dl* Période nocturne : analyse PP 41 nuits en BF vs 39 en BO *Temps passé [70-150mg/dl] : 52(BO) vs 73% (BF) ** *Gly moyenne : 147 (BO) vs 140 mg/dl (BF)* *Nuits avec ≥ 1 hypo (<70mg/dl) :14 (BO) vs 7(BF) **
L'utilisation nocturne du Module de Sécurité DiAs permettrait **l'amélioration du contrôle glycémique et la réduction des hypoglycémies nocturnes** chez des jeunes DT1en camp (d'après l'analyse per-protocole).						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

TABLEAU 6 = Consortium européen Artificial Pancreas at Home (AP@Home) + Etudes de l'université de Cambridge

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Hovorka Lancet 2010 [49]	3 Essais pilotes : (1) BF vs BO (2) BF après repas à absorpt° rapide vs BF après repas à absorption lente (3) BF vs BO après effort Randomisés Cross-over Monocentriques Intra hospitaliers	Essai 1 : N=13 (5-18 ans) Essai 2 : N= 7 (12-18ans) Essai 3 : N=10 (12-18 ans)	MPC Glycémie cible 104mg/dl	1 CGM Guardian RT (1) 1 CGM Freestyle Navigator (2 et 3) Pompe Deltec Cozmo Ordinateur portable Transfert manuel des données	BF nocturne (1) BF de 20H à 8H (2) BF de 18H30 à 8H (3) 45 min d'exercice puis BF de 20H à 8H	1 sortie d'étude dans les 3 essais Temps passé [70- 144mg/dl] : (1) 39 (BO) vs 52% (BF) (2) 53 (rapide) vs 55% (lente) (3) 43 (BO) vs 78% (BF) (1+ 3) 40 (BO) vs 60% (BF)* Temps passé < 70mg/dl: (1) 2 (BO) vs 1% (BF) (2) 0 (rapide) vs 0% (lente) (3) 10 (BO) vs 6,1% (BF) (1+ 3) 4,1 (BO) vs 2,1% (BF)*
La délivrance de l'insuline en boucle fermée nocturne permettrait **l'amélioration de l'équilibre glycémique tout en diminuant le temps passé en hypoglycémie** parmi des jeunes DT1.						
Murphy Dia.Care 2011 [40]	Randomisé Cross-over (BO vs BF) Bicentrique Intra hospitalier	12 femmes enceintes	MPC	1 CGM Freestyle Navigator Pompe Animas 2020 Moniteur d'activité phys. Transfert manuel des données	BsF de 24H, 19ème ou 23ème semaines de grossesse Ex. physique : 3 x 20min de marche + 2 x 50min de tapis roulant Bolus repas habituel	Période analysée : de 14H J1 à 12H30 J2 Temps passé [63-140mg/dl] : 81 (BO) vs 81% (BsF) Temps passé <45mg/dl : 0,3 (BO) vs 0% (BsF) * Hypoglycémies : 20 (BO) vs 13 (BsF) Low Blood Glucose Indice: 3,3 (BO) vs 2,4 (BsF) *
La délivrance de l'insuline en boucle semi-fermée, parmi des **femmes enceintes** au diabète bien équilibré, permet un équilibre glycémique identique à la boucle ouverte, avec l'avantage de **diminuer le risque hypoglycémique.**						

____ **:** Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

SUITE TABLEAU 6

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Luijf Dia. Care 2013 [50]	Randomisé Cross-over (BO vs Algo iAP vs Algo CAM= université de Cambridge) Multicentrique (dont centres inexpérimentés) Intra hospitalier	48 adultes (1 arrêt en cours d'étude)	Algo iAP et CAM: MPC Glycémie cible [70-140mg/dl] ou [70-180mg/dl] 3H après repas	1 CGM Dexcom 7P OmniPod pompe Ordinateur portable Transfert manuel ou automatisé des données en fonction des centres	23H Repas fixes: apport en CHO annoncé - Bolus manuel de 80% du bolus théorique si CAM - Bolus calculé par l'algo iAP Ex. physique : 2 x15min	10,2% de l'ensemble des données = erreurs techniques ou de saisie manuelle (exclus de l'analyse per protocole) Temps passé en euglycémie : 62,6 (BO) vs 59,2 (iAP) vs 58,3 %(CAM) (p=0.377) Temps passé en hypoglycémie : 6,4 (BO) vs 2,1 (iAP) vs 2,0 %(CAM) * Hypoglycémie : 1 (BO) vs 0 (CAM et iAP)/patient * Gly moyenne : 129 (BO) vs 147 (iAP) vs 149 (CAM) mg/dl * Temps passé en hyperglycémie : 26,7 (BO) vs 36,8 (iAP) vs 37,9 %(CAM) * L'algo. CAM délivre significativement moins d'insuline que l'iAP.
En milieu intra-hospitalier, les 2 algorithmes iAP et CAM : - maintiennent la glycémie dans la cible avec une efficacité comparable à la boucle ouverte **- réduisent significativement le temps passé en hypoglycémie, au prix d'une majoration du risque hyperglycémique**						
Elleri Dia. Care 2013 [24]	Randomisé Cross Over Cambridge Intra hospitalier	12 ados	Algorithme MPC + Règles de sécurité (arrêt de la délivrance de l'insuline si hypoglycémie…) Glycémie cible [105-130mg/dl]	1 CGM Dexcom 7P Pompe Animas 2020 Moniteur d'activité phys. Ordinateur Transfert manuel des données	36H (2nuits) Repas annoncés à l'algo et bolus repas habituel sauf pour les 4 collations (15-30g CHO) Ex. physique : 2x40min de marche 60 min de vélo	1 sortie d'étude ; période d'analyse 32/36H Temps passé [71-180mg/dl] :49% (BO) vs 84% (BsF)* Temps passé [71-145mg/dl] : 34% (BO) vs 65% (BF)* Gly moyenne : 165 (BO) vs 128 (BF) mg/dl * Temps passé <70mg/dl : 4,5 (BO) vs 3,8 %(BsF) Hypoglycémies : 10 (BO) vs 9 (BsF) épisodes → en BsF : 4 hypos après repas, 5 hypos après exercice Low Blood Glucose Indice:0,9 (BO) vs 1,3 (BsF) Insuline (bolus repas exclu) : 0,9 (BO) vs 1,1 ui/H (BsF) *
Le **contrôle glycémique est améliorée** par une boucle semi-fermée utilisée 24H/24 chez des adolescents. Les repas et l'exercice physique sont néanmoins toujours **pourvoyeurs d'hypoglycémies.**						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

SUITE TABLEAU 6

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Hovorka Dia.Care 2014 [51]	Etude de faisabilité de la BF nocturne Randomisée Cross Over Cambridge A la maison sans supervision	16 ados (1 sortie d'étude)	Algorithme MPC + Règles de sécurité (arrêt de la délivrance de l'insuline si hypoglycémie…)	1 CGM Freestyle Navigator Pompe Dana R Diabecare Ordinateur portable relié - par câble au récepteur CGM - communication sans fil avec la pompe Pas de télésurveillance	BF nocturne durant 21 jours Historique des repas et de l'insuline délivrée durant la journée annoncée à l'algo Conditions de vie habituelles (repas libres, école, activité physique)	Observance de la BF : 93% des nuits ; 231/311 nuits de BF : 0 interruption ; Analyse sur 269 nuits (>4H de BF) Période nocturne : *-Temps passé [70-144mg/dl] : 47% (BO) vs 64% (BF)** *-Temps passé [70-180mg/dl] : 69% (BO) vs 85% (BF)** *-Gly moyenne : 151 (BO) vs 137 (BF) mg/dl ** *-Low Blood Glucose Indice: 0,14 (BO) vs 0,26 (BF)* *-Nombre de nuits où glyc < 63mg/dl durant >20min : 17% (BO) vs 10% (BF)** Journée entière : *-Temps passé [70-144mg/dl] : 41% (BO) vs 49% (BF)** *-Gly moyenne : 162 (BO) vs 153 (BF) mg/dl ** Insuline administrée : la nuit : 0,9 (BO) vs 7,2 UI (BF)* sur 24H :53,3 (BO) vs 49,9 UI (BF)*
Démonstration de la **faisabilité de l'utilisation non supervisée, par des adolescents, à domicile d'une boucle fermée nocturne**. Amélioration du temps passé en euglycémie et réduction du nombre de nuits où est survenue une hypoglycémie.						
Del Favero Dia. Care 2014 [52]	Etude pilote Comparative (BO puis BF) Monocentrique Extrahospitalière (hôtel) sous supervision	6 adultes	Algorithme MPC + Règles de sécurité (arrêt de la délivrance de l'insuline si hypoglycémie…)	1 CGM Dexcom 7P OmniPod pompe Plateforme DiAs (Diabetes Assistant) sur smartphone Communication CGM → algo → pompe automatisée, sans fil Site de télésurveillance	14H de BO puis 28 H de BsF Repas libres : Apports en CHO annoncés à l'algo. qui calcule le bolus repas Dîners au restaurant	Temps passé sans aucun dysfonctionnement du système : 88,3% en BsF (94,5% en BO) Pas de test statistique (effectif réduit) : Période post-prandiale (4H après dîner) : *Temps passé [70-180mg/dl] : 68,17 (BO) vs 94,84% (BsF)* *Pic postprandial : 194,3 (BO) vs 159,0 mg/dl (BsF)* *Temps passé < 70mg/dl : 11,95 (BO) vs 1,25% (BsF)* Période nocturne : *Temps passé [70-180mg/dl] : 84,97(BO) vs 89,40% (BsF)* *Temps passé [80-140mg/dl] : 48,53 (BO) vs 59,07% (BsF)* *Temps passé < 70mg/dl : 8,19 (BO) vs 0% (BsF)*
L'algorithme MPC permettrait **d'améliorer l'équilibre glycémique postprandial** d'un repas pris en ambulatoire. Résultat à confirmer par des études randomisées de plus longue durée.						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

SUITE TABLEAU 6

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Leelarathna Dia.Care 2014 [53]	Randomisé Cross-over (BO vs BsF) Multicentrique Extra-hospitalier (au domicile et au travail), pas de supervision	17 adultes (+4 sorties d'étude)	Algorithme MPC + Règles de sécurité (arrêt de la délivrance de l'insuline si hypoglycémie…) Glycémie cible [105-130mg/dl]	1 CGM Freestyle Navigator Pompe Dana R Diabecare Mini-Ordinateur portable relié - par câble au récepteur CGM - communication sans fil avec la pompe Pas de télésurveillance	8 jours (1er jour en milieu hospitalier) Repas libres annoncés à l'algo et bolus repas habituel sauf si collation <30g CHO Pas de conduite automobile ni exercice intense	1er jour exclu des analyses. Temps passé avec BsF fonctionnelle: 83,0% 91 pertes de communication avec la pompe (1/25,6H) *Temps passé [70-180mg/dl] : 61,8 (BO) vs 74,5% (BsF)** *Gly moyenne : 158 (BO) vs 146 mg/dl (BsF) ** *Temps passé < 70mg/dl : 5 (BO) vs 3.7% (BsF)* *Low Blood Glucose Indice: 0,9 (BO) vs 0,6 (BsF)* *High Blood Glucose Indice: 7,2 (BO) vs 4,5 (BsF) ** *Variabilité glycémique (écarts-types) inférieure en BsF** *Insuline totale administrée : 45 (BO) vs 39 UI/jr (BsF)* 2 hypoglycémies sévères (1 en BsF, durant une perte du signal du capteur -> débit basal préprogrammé en cours)
Démonstration de la **faisabilité de l'utilisation non supervisée à domicile** d'une boucle semi-fermée fonctionnant **jour et nuit.** **Amélioration du temps passé en euglycémie** et réduction de la moyenne glycémique, sans augmentation de la survenue des hypoglycémies (parmi des patients au diabète bien contrôlé sous pompe)						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

TABLEAU 7 = Consortium DREAM (Diabetes wiREless Artificial pancreas consortiuM): Israël, Slovénie, Allemagne

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Atlas, Dia. Care 2010 [21]	Etude de faisabilité Non contrôlée Monocentrique Intra hospitalière	7 adultes	MD-Logic Artificial Pancreas Module « Controle to range »: maintenir la glycémie [90-140mg/dl] + Module « Controle to target »:atteindre la glycémie cible (110mg/dl)	1 CGM Freestyle Navigator ou Dexcom 7 OmniPod pompe ou Paradigm 722 Ordinateur Transfert manuel ou automatisé des données	9 sessions de 8H : à jeun 3 sessions de 8H : repas non annoncé de 40-60g CHO 2 sessions de 24H : repas non annoncés de 17,5-80g CHO	2 sessions exclues des analyses (problème de pompe) Pic postprandial moyen : 224,0 mg/dl Glycémie postprandiale retourne < 180mg/dl en 2,6H Repas détecté après 23min en moyenne Durant sessions de 24H : Temps passé [70-180mg/dl] : 73% Temps passé <70mg/dl : 0% Temps passé > 180mg/dl : 27%
Démonstration de la **faisabilité de l'utilisation du « MD-Logic Artificial Pancreas » en boucle fermée**, outil prometteur pour un contrôle glycémique individualisé.						
Phillip, NEJM. 2013 [2]	Randomisé Cross-over (BO vs BF) Multicentrique Extrahospitalier (camp) supervisé	56 ados (10-18ans)	MD-Logic Artificial Pancreas Alarme si risque hypoglycémique nécessitant la prise de CHO	1 CGM Enlite Medtronic Pompe Paradigm Veo, Communication entièrement automatisée Ordinateur portable Site de télésurveillance	BF nocturne durant 1 nuit Ex physique ++ (dont 45-60min de piscine le matin) Dîner avec bolus habituel	54 nuits analysées (1dysfonctionnement CGM + 1 sortie d'étude) *Nombre d'hypoglycémies (<63mg/dl au moins 10min) : 22(BO) vs 7 (BF) ** *Temps passé <60mg/dL : 0 (BO) vs 0min (BF) ** *Gly. moyenne nocturne : 140 (BO) vs 126 (BF) mg/dl* Insuline totale administrée : 5,4 (BO) vs 7,8 UI/nuit (BF) *
Efficacité du « MD-logic Artificial Pancreas system » sur la **réduction des hypoglycémies nocturnes** et le contrôle glycémique durant 1 nuit d'utilisation parmi des jeunes DT1 en camp.						
Nimri, Dia.Care 2014 [54]	Randomisé Cross Over (BO vs BF) Monocentrique A la maison Sans supervision	11 adultes + 13enfants /ados	MD-Logic Artificial Pancreas Avec alarme si risque hypoglycémique nécessitant la prise de CHO	1 CGM Enlite Medtronic Pompe Paradigm Veo, Communication entièrement automatisée Ordinateur portable Site de télésurveillance	BF nocturne durant 6 semaines Conditions de vie habituelles (repas libres, activité physique…)	3 sorties d'étude, 2 patients exclus (<12nuits). 590 nuits en BF vs 473 en BO. Période nocturne (23H à 7H): *Temps passé <70mg/dl] : 5,16 (BO) vs 2,53% (BF)** *Temps passé [70-140mg/dl] : 36,4 (BO) vs 47,4% (BF)** *Temps passé > 240mg/dl : 8,8 (BO) vs 5% (BsF) ** *Gly moyenne : 161 (BO) vs 148 mg/dl (BF) ** Insuline administrée la nuit : 10,2 (BO) vs 9UI (BF)* *Gly au réveil : 156 (BO) vs 138 mg/dl (BF) **
L'utilisation non supervisée à domicile d'une **boucle fermée nocturne** sur une période de **6 semaines** est **faisable, sûre** (réduit le risque hypoglycémique nocturne) et **efficace** (améliore le temps passé en euglycémie la nuit + améliore la glycémie au réveil)						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

TABLEAU 8 = Le "pancréas bionique" bihormonal (insuline + glucagon) : Etats-Unis (Boston)

1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
Russel **Dia. Care** **2012 [25]**	Etude de faisabilité Non contrôlée Monocentrique Intra hospitalière	6 adultes	Insuline = MPC Glucagon = PID	1 CGM Freestyle Navigator 2 x OmniPod pompe Ordinateur Communication entièrement automatisée	2 x 51H de BsF Amorce de bolus repas : 0.035 ou 0.05 ui/kg Repas riches en CHO (60-117g) Ex. physique	48/51H analysées - > total : 576H de BsF Gly moyenne : 158mg/dl Temps passé [70-180mg/dl]: 68% ; <70mg/dl: 0,7% 8 hypoglycémies dont 1 nocturne, 2 au décours d'un ex.physique Pic postprandial : 257 mg/dl Gly moyenne nocturne: 123mg/dl
Démonstration de la **faisabilité de l'utilisation du pancréas artificiel bihormonal en boucle semi-fermée**, permettant un bon contrôle glycémique. L'utilisation du glucagon ne supprime toutefois pas totalement la survenue d'hypoglycémies.						
Russel **NEJM** **2014 [55]**	Randomisé Cross-over (BO vs BsF) Extra-hospitalier (Hôtel /Camp d'été) sous supervision	20 adultes 32 ados	Adaptatif Insuline = MPC Glucagon = PID	1 CGM Dexcom G4p 2 x Tandem t :slim pompe Algo sur iPhone 4S Communication entièrement automatisée et sans fil Site de télésurveillance	5 jours de BsF Repas annoncés : -type (petit-dejeuner…) - de façon semi-quantitative (+ ou – que d'habitude…) Amorce adaptative du bolus repas = 75% de la moyenne des précédents bolus de repas identiques Adultes : OH (3 verres max)	Adultes : Gly moyenne : 138 mg/dl (BsF) Temps passé <70mg/dl : 4.8% (BsF) Interventions pour hypoglycémie : 68 (BO) vs 43 (BsF) *Gly moyenne : 159 (BO) vs 133 mg/dl (BsF) ** *Temps passé [70-180mg/dl]: 59 (BO) -79% (BsF)** *Temps passé <70mg/dl: 7,3 (BO) vs 4,1% (BsF)** Adolescents : Gly moyenne :157 (BO) vs 138 mg/dl (BsF) * Temps passé <70mg/dL :7,6 (BO) vs 6,1% (BsF) Interventions pour hypoglycémie : 210 (BO) vs 160(BsF)* *Gly. moyenne : 158 (BO) vs 142 mg/dl (BF) ** *Temps passé [70-180mg/dl]: 64 (BO) -76% (BF)** *Temps passé <70mg/dl: 4,9 (BO) vs 3,1% (BF)*
La boucle semi-fermée bihormonale (avec **annonce semi-quantitative** des repas) **améliore la moyenne glycémique** des DT1, en milieu extrahospitalier. Elle réduit le temps passé en hypoglycémie dans la population adulte uniquement.						

: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

TABLEAU 9 = Autres études utilisant un algorithme PID

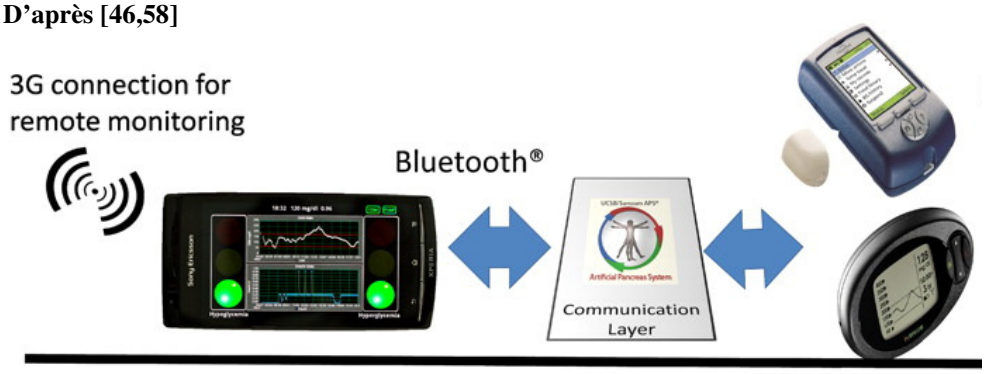
1er Auteur Revue, Année	Type d'essai	Effectif DT1	Type d'algorithme Glycémie cible	Equipement	Durée de BF Repas, Exercice	Résultats
O'Grady Dia. Care 2012 [56]	Données contrôles ambulatoires Non randomisé Monocentrique (Australie) Intrahospitalier	8 ados et adultes	Système Medtronic PID + Insuline feedback Détection des erreurs de CGM	2 CGM Medtronic Enlite (les 2 utilisés par l'algo.) Pompe Paradigm Veo Smartphone Communication entièrement automatisée et sans fil (Bluetooth)	BF nocturne durant 2 nuits (21H-7H)	Intervention de l'investigateur : 7/16 nuits Gly moyenne : 115 mg/dl Temps passé [70-144 mg/dl]: 78% et <70mg/dl : 7% Comparaison BF (hôpital) versus BO (au domicile) : *Temps passé [70-144 mg/dl]:46,7 (BO) vs 84,5% (BF) ** *Temps passé <60mg/dl : 3 (BO) vs 0,9% (BF) **
Le système en boucle fermée **portable** Medtronic semble **sûre et efficace** lors de son **utilisation nocturne** par des adolescents et jeunes adultes DT1.						
Dauber Dia. Care 2013 [7]	Randomisé Cross-over (BO vs BF) Monocentrique (Boston, Etats-Unis) Intrahospitalier	10 enfants < 7ans + 1 sortie d'étude précoce	2 algo PID différents : - 22H à 8H ; Gly cible : 150mg/dl de 22H à 6H 120mg/dl de 6H à 8H - 8H à 22H; Gly cible: 120mg/dl + Insuline feedback	2 CGM Freestyle Navigator (1 utilisé par l'algo) Pompe Animas OneTouch Ping Transfert manuel des données	BF durant 14H (de 22H à 12H) Pas de bolus au petit-déjeuner en BF	Période nocturne : Temps passé [110-200 mg/dl]: 3,2 (BO) vs 5,3 H (BF) Temps passé > 300mg/dl : 1,3 (BO) vs 0,18H (BF) * Temps passé <70mg/dl : 0,21 (BO) vs 0,17 H (BF) Pic postprandial : 353 (BO) vs 367mg/dl (BF) Gly à 12H (fin): 273 (BO) vs 189 mg/dl (BF) * Insuline délivrée le jour : 4,6 (BO) vs 5,9 ui (BF) *
1ère étude en boucle fermée dans une **population pédiatrique (< 7ans)** : le boucle fermée **diminue le temps passé en hyperglycémie** la nuit sans augmenter l'incidence des hypoglycémies.						
Sherr Dia.Care 2013 [57]	Randomisé Cross-over (BO vs BsF) Monocentrique (New Haven, Etats-Unis) Intrahospitalier	12 ados et adultes 1 sortie d'étude précoce	PID + Insuline feedback Glycémie cible 120mg/dl	2 CGM Medtronic Sof-Sensor (1 utilisé par l'algo) Pompe Paradigm 715 Communication entièrement automatisée et sans fil	48H de BsF 1 journée sédentaire 1 journée activité (60 min de tapis roulant) Repas libres avec une amorce de bolus de 0,05ui/kg	Période nocturne (22H – 6H) - Jour sédentaire : Gly moy. : 126 (BO) vs 117mg/dl (BsF)* Temps passé [70-140mg/dl] : 60 (BO) vs 90% (BsF) * Temps passé < 70mg/dl : 4 (BO) vs 1,5% (BF) * - Jour activité : Gly moyenne : 121 (BO) vs 121 mg/dl (BF) Temps passé [70-140mg/dl] : 61 (BO) vs 75% (BsF) * Temps passé < 70mg/dl :11 (BO) vs 5% (BF) *
Le risque d'hypoglycémie nocturne suite à la pratique d'une activité physique durant l'après-midi est diminué (mais pas supprimé) par la délivrance en boucle semi-fermée de l'insuline.						

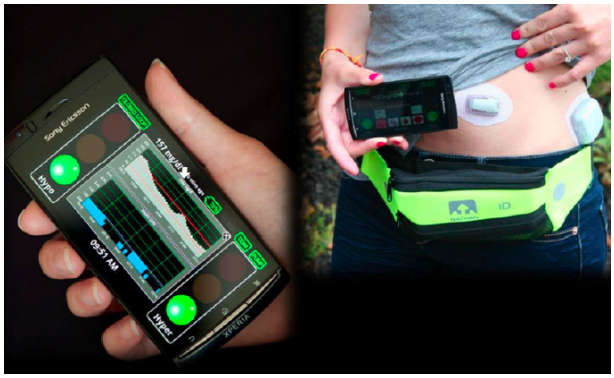
: Critère de jugement principal *= différence statistiquement significative *en italique : analyse des données CGM*

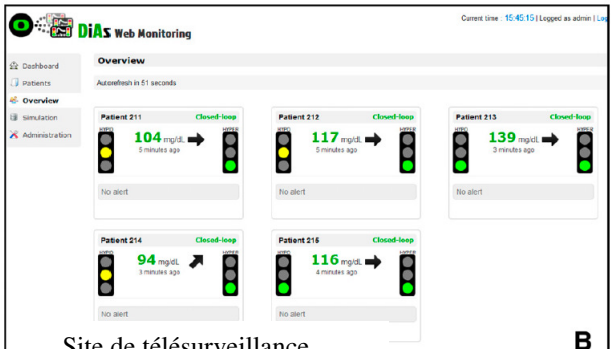
Iconographie :

A Plateforme Diabetes Assistant (DiAs), utilisée notamment par l' « international Artificial Pancreas »

D'après [46,58]







Site de télésurveillance

B

Système de « feu tricolore » :

Au vert : aucun risque détecté ; Au orange : modifications de l'insulinothérapie en cours car hypo ou hyperglycémie prédite ; Au rouge : intervention du patient nécessaire (prise de CHO, vérification du cathéter de pompe…)

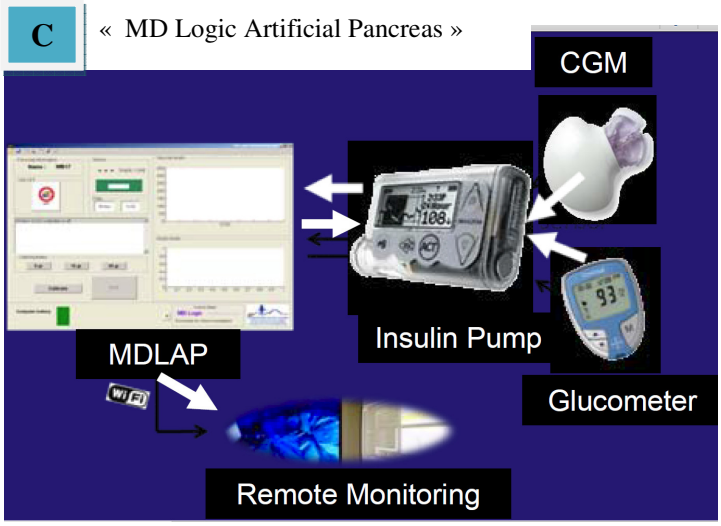
B Patiente expérimentant le « AP@Home » d'après [53]

Pompe à insuline pilotée sans fil

Algorithme hébergé sur un mini-ordinateur

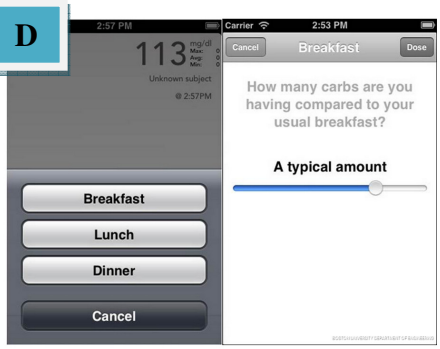
Récepteur CGM connecté à l'ordinateur par câble USB

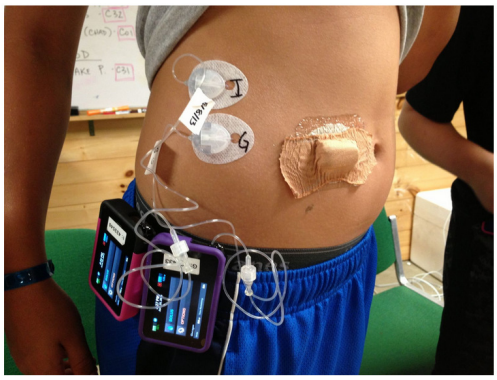
C « MD Logic Artificial Pancreas »



D'après http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/centers/BarbaraDavis/OnlineBooks/Keystone/Documents/Keystone2013/12%20Dream%20Project%20-%20Phillip.pdf

D

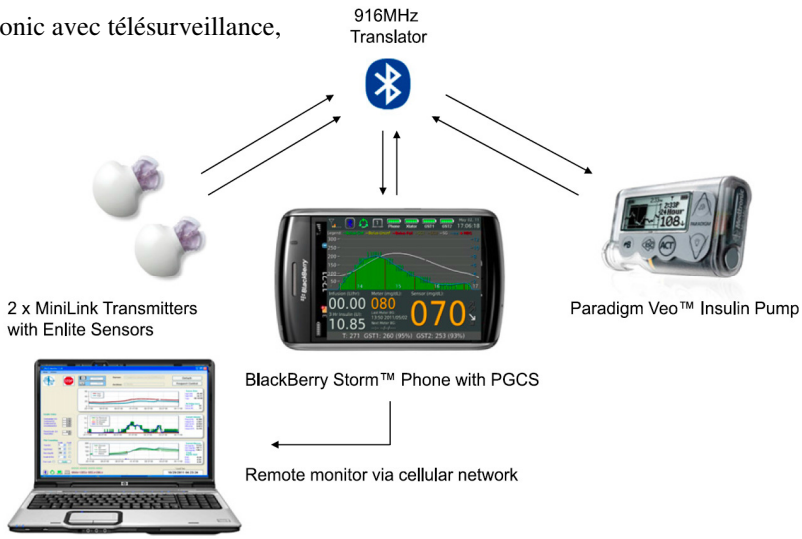




Le "pancréas bionique" bihormonal avec annonce semi-quantitative des repas

(Images internet : http://www.bloomberg.com; www.artificialpancreas.org; www.diatribe.org)

E Système portatif Medtronic avec télésurveillance, d'après [56]



Conclusion de la faculté

THESE SOUTENUE PAR : Mme Marie-Aude QUEMERAIS-DURIEU

TITRE : « Evaluation d'un nouvel algorithme d'insulinothérapie en boucle semi-fermée, en période prandiale : l'étude pilote Diabeloop SP6-0 »

CONCLUSION

Objectif. Les algorithmes d'insulinothérapie en boucle fermée sur la période prandiale sont perfectibles. L'étude pilote SP6.0 a évalué l'efficacité et la sécurité de l'algorithme « Diabeloop » (de type Model Predictive Control, version 1) en période postprandiale.

Méthode. Un essai clinique bicentrique (Grenoble et Toulouse) a comparé en cross-over le profil des glycémies interstitielles (capteur DexCom G4®) sur 2 périodes de 5 heures après la prise d'un déjeuner calibré. Le jour témoin, l'insulinothérapie délivrée par pompe sous-cutanée était déterminée selon les paramètres habituels du patient. Le jour test, une amorce de 50 ou 75% du bolus théorique était délivrée, tandis que l'algorithme, informé des apports glucidiques, proposait des modifications du débit basal ou des bolus toutes les 15 minutes selon la modélisation prévisionnelle des glycémies. Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps passé avec une glycémie interstitielle de 70 à 180mg/dl.

Résultats. 12 adultes diabétiques de type 1 (9 hommes, âge 35.6 (±12.7) ans, durée de diabète 19.8 (±12.7) ans ; HbA1c 7.3 (±0.8) %) ont été inclus. Le temps passé dans la cible était de 84.5 ± 20.8 (jour test) versus 69.2 ± 33.9 % (jour témoin, p= 0.11). Le temps passé en hypoglycémie <70mg/dl était de 0.2 ± 0.8 (jour test) versus 4.4 ± 8.2 % (jour témoin, p=0.18). La glycémie à la fin de l'épreuve (5h) était de 127.5 ± 40.1 (jour test) versus 146 ± 53.5 mg/dl (jour témoin, p= 0.25). Les doses d'insuline étaient indistinctes. Les amorces à 50 ou 75% n'ont pas eu d'effet différentiel.

Conclusion. Dans une configuration semi-fermée, avec amorce manuelle du bolus (réduction de 25 ou 50%), l'algorithme Diabeloop V1 a été aussi performant que la détermination manuelle du bolus dans la période post-prandiale, sans exposer à un sur-risque hypoglycémique. Cela autorise la conduite d'essais contrôlés randomisés de plus larges effectifs sur des périodes d'observation plus longues.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 17/7/2014

LE DOYEN

Professeur J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur S. HALIMI

Références de l'article

1. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D, Kollman C, Nodale M, Murphy HR, Dunger DB, Amiel SA, Heller SR, Wilinska ME, Evans ML. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. BMJ 2011; 342, d1855.
2. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, Biester T, Stefanija MA, Muller I, Nimri R, Danne T. Nocturnal Glucose Control with an Artificial Pancreas at a Diabetes Camp. New England Journal of Medicine 2013; 368: 824–833.
3. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S, Dalla Man C, Place J, Demartini S, Del Favero S, Toffanin C, Hughes-Karvetski C, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, De Nicolao G, Avogaro A, Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Fully Integrated Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes Modular Closed-Loop Glucose Control Maintains Near Normoglycemia. Diabetes 2012; 61: 2230–2237.
4. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. Diabetes 2011; 60: 2672–2682.
5. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 385–395.
6. Steil GM. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for proportional-integral-derivative control. J Diabetes Sci Technol 2013; 7: 1621-1631.
7. Bequette BW. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control. J Diabetes Sci Technol 2013; 7: 1632-1643.
8. Bequette B.W. Challenges and Recent Progress in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas. Annual Reviews in Control 2012; 36: 255–266.
9. Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. Diabetes Care 2010; 33: 121–127.
10. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery vs. semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. Diabetes Care 2008; 31: 934–939.
11. Luijf YM, van Bon AC, Hoekstra JB, DeVries JH. Premeal Injection of Rapid-Acting Insulin Reduces Postprandial Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2010; 33:10 2152-2155.
12. Pehling G, Tessari P, Gerich JE, Haymond MW, Service FJ, Rizza RA. Abnormal meal carbohydrate disposition in insulin-dependent diabetes. Relative contributions of endogenous glucose production and initial splanchnic uptake and effect of intensive insulin therapy. J Clin Invest 1984; 74: 985–991.
13. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Orsini Federici M, Pieber TR, Schaller HC, Schaupp L, Vering T, Wilinska ME. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. Physiol Meas 2004; 25: 905–920.
14. Hovorka R, Nodale M, Haidar A, Wilinska ME. Assessing performance of closed-loop insulin delivery systems by continuous glucose monitoring: drawbacks and way forward. Diabetes Technol Ther 2013; 15: 4-12.

15. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes. Diabetes 2006; 55: 3344-3350.
16. Steil GM, Palerm CC, Kurtz N, Voskanyan G, Roy A, Paz S, Kandeel FR. The effect of insulin feedback on closed loop glucose control. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1402-1408.
17. Dauber A, Corcia L, Safer J, Agus MS, Einis S, Steil GM. Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in children aged <7 years: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2013; 36: 222–227.
18. Dassau E, Zisser H, Harvey RA, Percival MW, Grosman B, Bevier W, Atlas E, Miller S, Nimri R, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd. Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. Diabetes Care 2013; 36: 801-809.
19. Turksoy K, Bayrak ES, Quinn L, Littlejohn E, Cinar A. Multivariable adaptive closed-loop control of an artificial pancreas without meal and activityannouncement. Diabetes Technol Ther 2013; 15: 386–400.
20. Clarke WL, Anderson S, Breton M, Patek S, Kashmer L, Kovatchev B. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. J Diabetes Sci Technol 2009; 3: 1031–1038.
21. Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 1072-1076.
22. Van Bon AC, Jonker LD, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JB, DeVries JH. Feasibility of a bihormonal closed-loop system to control postexercise and postprandial glucose excursions. J Diabetes Sci Technol 2012; 6: 1114-1122.
23. Capel I, Rigla M, García-Sáez G, Rodríguez-Herrero A, Pons B, Subías D, García-García F, Gallach M, Aguilar M, Pérez-Gandía C, Gómez EJ, Caixàs A, Hernando ME. Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2014; 16: 172-179.
24. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, Cheng P, Kollman C, Haidar A, Murphy HR, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. Diabetes Care 2013; 36: 838–844.
25. Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Magyar KL, Jiang J, Damiano ER. Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes With a Bihormonal Bionic Endocrine Pancreas. Diabetes Care 2012; 35: 2148–2155.
26. Haidar, A. et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. Diabetes Metab 2014; 40: 211–214
27. El-Khatib FH, Russell SJ, Magyar KL, Sinha M, McKeon K, Nathan DM, Damiano ER. Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1701-1711.
28. Palerm CC, Zisser H, Bevier WC, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd. Prandial insulin dosing using run-to-run control: application of clinical data and medical expertise to define a suitable performance metric. Diabetes Care 2007; 30: 1131–1136.
29. Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Laguna A, Revert A, Vehì J, Ascaso JF, Bondia J. Evaluation of a novel continuous glucose monitoring-based method for mealtime insulin dosing--the iBolus--in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous

insulin infusion therapy: a randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther 2012; 14: 1043–1052.

Autres références (annexes de la 1ère partie ; 2ème partie)

30. Doyle, F. J., Huyett, L. M., Lee, J. B., Zisser, H. C. & Dassau, E. Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. Diabetes Care 2014; 37: 1191–1197
31. Food and Drug Administration: The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems. November 9, 2012. www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm259305.pdf (accessed January 24, 2014).
32. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986.
33. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes 1997; 46: 271–286.
34. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Am. J. Med. 1991; 90: 450–459.
35. Davis, E. A., Keating, B., Byrne, G. C., Russell, M. & Jones, T. W. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. Diabetes Care 1997; 20, 22–25.
36. Sovik, O. & Thordarson, H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22 Suppl 2: B40–42.
37. Bergenstal, R. M. et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 311–320.
38. El Youssef, J. et al. A controlled study of the effectiveness of an adaptive closed-loop algorithm to minimize corticosteroid-induced stress hyperglycemia in type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2011; 5: 1312–1326.
39. Murphy, H. R. et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy complicated by type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 406–411.
40. Murphy, H. R. et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. Diabetes Care 2011; 34: 2527–2529.
41. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group et al. The effects of inpatient hybrid closed-loop therapy initiated within 1 week of type 1 diabetes diagnosis. Diabetes Technol. Ther. 2013; 15: 401–408.
42. Kumareswaran, K. et al. Feasibility of closed-loop insulin delivery in type 2 diabetes: a randomized controlled study. Diabetes Care 2014; 37: 1198–1203.
43. Hanazaki, K. et al. Perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas in patients undergoing total pancreatectomy: tight glycemic control may be justified in order to avoid brittle diabetes. Biomed Mater Eng 2013; 23: 109–116.
44. Hanazaki, K., Maeda, H. & Okabayashi, T. Tight perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas. Surg. Today 2010; 40: 1–7.

45. Yatabe, T. et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. Crit. Care Med. 2011; 39: 575–578.
46. Kovatchev, B. P. et al. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. Diabetes Care 2013; 36: 1851–1858.
47. Kovatchev, B. P. et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. Diabetes Care 2014; 37: 1789–1796.
48. Ly, T. T. et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes cAMP. Diabetes Care 2014; 37: 2310–2316.
49. Hovorka, R. et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. Lancet 2010; 375: 743–751.
50. Luijf, Y. M. et al. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. Diabetes Care 2013; 36: 3882–3887.
51. Hovorka, R. et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. Diabetes Care 2014; 37: 1204–1211.
52. Del Favero, S. et al. First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas. Diabetes Care 2014; 37: 1212–1215.
53. Leelarathna, L. et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. Diabetes Care 2014; 37: 1931–1937.
54. Nimri, R. et al. MD-Logic Overnight Control for 6 Weeks of Home Use in Patients With Type 1 Diabetes: Randomized Crossover Trial. Diabetes Care 2014; doi:10.2337/dc14-0835.
55. Russell, S. J. et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 313–325.
56. O'Grady, M. J. et al. The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2012; 35: 2182–2187.
57. Sherr, J. L. et al. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes. Diabetes Care 2013; 36: 2909–2914.
58. Cobelli, C. et al. Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. Diabetes Care 2012; 35: e65–67.
59. Shah, V. N., Shoskes, A., Tawfik, B. & Garg, S. K. Closed-loop system in the management of diabetes: past, present, and future. Diabetes Technol. Ther. 2014; 16: 477–490.
60. Anhalt, H. & Bohannon, N. J. V. Insulin patch pumps: their development and future in closed-loop systems. Diabetes Technol. Ther. 2010; 12 Suppl 1, S51–58.
61. Jackson, M. A. et al. Stable liquid glucagon formulations for rescue treatment and bi-hormonal closed-loop pancreas. Curr. Diab. Rep. 2012; 12: 705–710.
62. Benhamou, P. Y., Reymond, J. L., Boizel, R., Béani, J. C. & Amblard, P. [Iatrogenic glucagonoma syndrome?]. Ann Dermatol Venereol 1988; 115: 717–719.

63. Case, C. C. & Vassilopoulou-Sellin, R. Reproduction of features of the glucagonoma syndrome with continuous intravenous glucagon infusion as therapy for tumor-induced hypoglycemia. Endocr Pract 2003; 9: 22–25
64. Onoue, S. et al. Mishandling of the therapeutic peptide glucagon generates cytotoxic amyloidogenic fibrils. Pharm. Res. 2004; 21: 1274–1283
65. Cengiz E: Undeniable need for ultrafast-acting insulin: the pediatric perspective. J Diabetes Sci Technol 2012; 6: 797–801.
66. Pańkowska, E., Błazik, M. & Groele, L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. Diabetes Technol. Ther. 2012; 14: 16–22.
67. Elleri, D. et al. Parental attitudes towards overnight closed-loop glucose control in children with type 1 diabetes. Diabetes Technol. Ther. 2010; 12, 35–39.