

ADMINISTRATION D'INSULINE EN BOUCLE FERMÉE : QUELS BÉNÉFICES ET QUELLES INDICATIONS DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1 ?

par **Éric RENARD, Anne FARRET et Oriane VILLARD**
(Montpellier)

Les systèmes automatisés d'administration d'insuline, aussi appelés en boucle fermée, ou pancréas artificiels, sont fondés sur le concept d'une suppléance insulinaire guidée par le niveau glycémique, les apports glucosés et l'action de l'insuline. Ils comprennent une mesure continue du glucose dans le secteur interstitiel transmise à un algorithme de contrôle qui module la perfusion d'insuline par une pompe. L'algorithme est le cœur du système puisqu'il règle l'administration d'insuline pour maintenir la glycémie dans un intervalle-cible proche de la normalité. Les vingt dernières années ont connu des avancées considérables permettant d'utiliser ces systèmes dans la vie courante après la démonstration de leur faisabilité, de leur sécurité et de leur efficacité. En raison des contraintes liées à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'administration sous-cutanée d'insuline, les systèmes actuellement disponibles sont tous hybrides ou semi-automatisés avec la nécessité d'annoncer les repas et l'activité physique pour anticiper les variations glycémiques rapides en lien avec ces situations. Néanmoins, leur utilisation en vie courante démontre une augmentation du temps passé proche de la normoglycémie avec une réduction du risque hypoglycémique et une baisse de la charge mentale liée à la gestion du diabète de type 1. Ces systèmes après évaluation du rapport bénéfice sur risque de leur mise place peuvent être envisagés chez toutes les personnes avec un diabète de type 1.

Mots-clés : *Insulinothérapie automatisée, boucle fermée, algorithme, pompe à insuline, mesure continue du glucose.*

INTRODUCTION

Les publications récentes sur le niveau de contrôle glycémique des personnes avec un diabète de type 1 (DT1), provenant de différents observatoires en Amérique du Nord et dans d'autres continents, soulignent l'échec actuel d'atteinte des objectifs malgré un recours croissant aux analogues de l'insuline, aux pompes à insuline et aux dispositifs de mesure continue du glucose (MCG) [1, 2]. Pour permettre un ajustement rapide de l'administration d'insuline, une perfusion continue d'insuline régulée automatiquement selon le niveau glycémique et ses tendances est nécessaire. C'est sur ce concept que sont fondés les systèmes de perfusion automatisée d'insuline (PAI), aussi désignés sous le nom de « pancréas artificiels » (PA) ou « systèmes en boucle fermée » (BF). Les trois composants-clés de ces systèmes comprennent une administration continue d'insuline, une MCG et un dispositif algorithmique de contrôle [3].

DISPONIBILITÉ DES PAI POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

L'entrée des PAI dans le domaine des soins courants du DT1 a eu lieu après la présentation au Congrès de l'EASD en septembre 2016 des résultats d'une étude prospective sur 3 mois où le système MiniMed 670G (Medtronic Diabetes, Northridge, CA, USA) a été utilisé en continu par des adultes et adolescents ayant un DT1 [4]. La boucle fermée était active 87,2 % du temps et le temps passé dans la cible glycémique 70-180 mg/dl passait de 66,7 % à l'inclusion à 72,2 % du temps à 3 mois, tandis que l'HbA1c descendait en moyenne de 7,4 à 6,9 %. Au cours des 12 389 jours-patients, aucune acidocétose et aucune hypoglycémie sévère n'étaient survenues. Des données plus détaillées complémentaires ont été rapportées quelques mois plus tard [5]. La FDA s'est appuyée sur ces données robustes de sécurité pour approuver l'utilisation de ce système de BF en soins courants du DT1, ce qui constituait une étape historique dans le développement de cette modalité thérapeutique, attendue depuis 40 ans.

Les années suivantes d'autres systèmes de PAI ont pu être validés grâce au soutien du NIH qui a financé quatre programmes de recherche à partir de 2017 pour recueillir les données nécessaires pour diffuser l'insulinothérapie en BF aux personnes atteintes de DT1. Par ailleurs, d'autres systèmes de PAI ont été développés par l'industrie [6], des start-ups [7, 8] et des structures académiques [9]. Les caractéristiques principales des systèmes de PAI accessibles en France sont présentées dans le *Tableau 1*. La *Figure 1* illustre les composantes des trois systèmes validés par la HAS.

Le suivi des utilisateurs du système MiniMed 670G en soins courants a été le premier à être rapporté. Une corrélation significative était mise en évidence entre le temps passé avec le mode automatisé et les niveaux d'HbA1c mais près d'un tiers des sujets avaient interrompu l'utilisation du mode automatisé dès le 3^{ème} mois [10]. Les motifs d'interruption rapportés étaient les problèmes de MCG dans 62 % des cas, les difficultés pour obtenir les consommables dans 12 % des cas, la crainte des hypoglycémies dans 12 % des cas, une préférence des injections multi-quotidiennes d'insuline dans 8 % des cas et la pratique sportive dans 8 % des cas. Une étude plus récente a évalué le contrôle glycémique des personnes ayant utilisé le système 670G pendant un an ainsi que la perception de ces personnes en termes de bénéfice ressenti via des questionnaires [11]. Le temps moyen passé dans la cible glycémique 70-180 mg/dl passait de 66 % au départ à 74 % au bout de 6 mois et 68 % après 12 mois, parmi ceux qui avaient fourni leurs données de MCG. En termes de bénéfice ressenti, la crainte des hypoglycémies baissait de 6 points à 6 mois et de 11 points à un an, par rapport au début. Plus de la moitié des personnes rapportaient cependant des problèmes de réveil nocturne dus au déclenchement d'alarmes et 40 % des cas se plaignaient des sorties fréquentes du mode automatisé.

En raison des limites observées et perçues avec ce système qui n'a pas été diffusé en France, Medtronic a développé un système de boucle fermée hybride avancé avec un mode basal automatisé et des bolus automatisés de correction des écarts hyperglycémiques qui a été commercialisé récemment en France sous la dénomination MiniMed 780G. Une première étude menée dans deux centres a comparé ce système avec une pompe couplée à une MCG comportant un algorithme d'arrêt en cas de prédiction d'hypoglycémie lors d'un essai randomisé contrôlé en cross-over sur 2 séquences de 4 semaines mené chez des sujets âgés de 7 à 80 ans sans expérience préalable de PAI. Le mode automatisé était actif 96,4 % du temps sous BF. Le temps dans la cible 70-180 mg/dl était 12,5 % plus élevé avec la PAI avec une réduction significative du temps passé sous 70 mg/dl et un bénéfice sur le



Figure 1. - **Illustration des trois systèmes de perfusion automatisée d'insuline validés par la HAS.**

- En haut à gauche :* Medtronic 780G : pompe MiniMed 780G, capteur et transmetteur Guardian 3, visualisation du contrôle glycémique sur smartphone par l'application CareLink Connect ;
- En haut à droite :* Tandem Control-IQ : pompe Tandem t:slim X2 affichant le contrôle glycémique, capteur et transmetteur Dexcom G6 ;
- En bas :* DBLG-1 de Diabeloop : pompe Kaleido, capteur et transmetteur Dexcom G6 et terminal porteur de l'algorithme et de l'interface patient-machine affichant le contrôle glycémique.

contrôle glycémique plus important quand la cible de l'algorithme était 100 mg/dl plutôt que 120 mg/dl [12]. Une seconde évaluation rapportée de cette PAI montrait que le mode automatisé était actif $94.9\% \pm 5.4\%$ du temps avec seulement 1.2 ± 0.8 sorties par semaine du mode automatisé. Par rapport à une pompe couplée à une MCG avec ou sans algorithme prédictif d'hypoglycémie, le système MiniMed 780G réduisait l'HbA1c de $7.5\% \pm 0.8\%$ à $7.0\% \pm 0.5\%$, le temps dans la cible 70-180 mg/dl passait de $68.8\% \pm 10.5\%$ à $74.5\% \pm 6.9\%$ et le temps passé sous 70 mg/dl était réduit de $3.3\% \pm 2.9\%$ à $2.3\% \pm 1.7\%$. Avec une cible pour l'algorithme de BF à 100 mg/dl, le temps dans la cible 70-180 mg/dl atteignait 75,4% et encore mieux avec une durée d'insuline active réduite à 2 heures, sans accroître le temps passé sous 70 mg/dl. Aucune acidocétose ou hypoglycémie sévère ne survenait en BF [13]. Une comparaison randomisée du système 780G avec le système 670G en cross-over sur 12 semaines rapportait une réduction significative des charges émotionnelle et comportementale avec le système 780G. Par ailleurs, le temps passé avec une

Tableau 1. - Principales caractéristiques des systèmes de perfusion automatisée d'insuline accessibles en France.

	Medtronic 780G	CamAPS FX	Tandem Control IQ	Diabeloop DBLG1)
Algorithme: type et disposition	Algorithme PID avec rétrocontrôle sur l'insuline active, modulation des limites d'insuline délivrée et autocorrections selon un modèle.	Algorithme MPC modulable visant un niveau glycémique cible (interopérable).	Algorithme MPC modulable visant un intervalle glycémique cible (interopérable).	Algorithme MPC à couches multiples optimisée par auto-apprentissage.
Cible glycémique	Dans la pompe. 100 mg/dL (par défaut), 110 mg/dL ou 120 mg/dL; Cible optionnelle si activité physique: 150 mg/dL.	Application sur smartphone. 104 mg/dL (par défaut); Personnalisable entre 80 et 200 mg/dL; Mode optionnel si activité physique.	Dans la pompe. 112.5 -160 mg/dL; Cible intensifiée en mode sommeil: 112.5-120 mg/dL; Cible optionnelle en mode exercice: 140-160 mg/dL.	Dans un terminal manuel. Cible ajustable entre 100 et 130 mg/dL; Cible optionnelle en cas d'activité physique.
Bolus de correction automatisée	Bolus de correction automatisés visant une glycémie de 120 mg/dL quand l'automatisation du débit de base atteint son maximum; Bolus de correction fondés sur les paramètres de l'algorithme de contrôle (pas sur un facteur de sensibilité à l'insuline programmé).	Correction automatisée par un ajustement plus agressif du débit basal; Mode optionnel "Boost" (programmable par l'utilisateur); Bolus de correction manuels optionnels fondés sur un facteur de sensibilité à l'insuline programmé.	Bolus de correction automatisés (60% de la dose de correction calculée) si prédiction de glycémie > 180 mg/dL visant une glycémie de 110 mg/dL; Bolus manuels de correction optionnels.	Bolus de correction automatisés si prédiction de glycémie > 180 mg/dL.
Paramètres de sécurité	Basal maximal horaire; Basal maximal sur 7 heures; Dose d'insuline minimale sur 3-6h; Dose basale maximale sur 24h; Dose maximale sous forme de bolus; Calibration du capteur/12h	Dose d'insuline maximale sur 24h; Dose maximale sous forme de bolus; Dose d'insuline minimale sur 1,5h.	Dose d'insuline maximale sur 2h; Dose d'insuline maximale sur 24h; Dose maximale sous forme de bolus.	Doses de resurcage proposées si prédiction de glycémie < 80 mg/dL.

	Medtronic 780G	CamAPS FX	Tandem Control IQ	Diabeloop DBLG1)
Paramètres réglables	Ratios insuline/glucides; Durée d'insuline active; Cible glycémique de l'algorithme; Cible glycémique temporaire.	Cible glycémique de l'algorithme; Ratios insuline/glucides; Agressivité de l'algorithme.	Débites de base de référence; Dose totale quotidienne; Poids; Cible glycémique temporaire; Mode sommeil.	Débites de base de référence; Dose totale quotidienne; Poids; Cible glycémique de l'algorithme; Ratios insuline/glucides; Seuil d'hypoglycémie; Réactivité de l'algorithme; Bolus-repas semi-quantitatifs; Intensité, durée et début de l'exercice.
Pompe à insuline compatible	MiniMed 780G.	Algorithme interopérable; actuellement disponible avec Dana RS, Dana I, YpsoPump.	Algorithme interopérable; actuellement disponible avec Tandem t:slim X2.	Kaleido; Roche Accu-Chek Insight.
MCG compatible	Guardian 3 Durée 7 jours Calibrations obligatoires (min 2x/jour); Marquage CE: Guardian 4, durée 7 jours, calibration à la mise en place.	Dexcom G6 Durée 10 jours Calibration en usine; calibration optionnelle.	Dexcom G6 Durée 10 jours Calibration en usine; calibration optionnelle.	Dexcom G6 Durée 10 jours Calibration en usine; calibration optionnelle.
Plateforme de gestion des données	Carelink; téléchargement automatique possible.	Diasend; téléchargement automatique.	My Diabby; Glooko.	YourLoops; téléchargement automatique possible.
Insuline compatible	Analogue de l'insuline rapide (aspart, lispro).	Analogue de l'insuline rapide (aspart, lispro) et ultra-rapide (faster aspart).	Analogue de l'insuline rapide (aspart, lispro).	Analogue de l'insuline rapide (aspart, lispro).
Approbations d'utilisation	Marquage CE; 7 à 80 ans (sauf grossesse).	Marquage CE; À partir de l'âge d'1 an; grossesse possible.	Marquages FDA et CE; À partir de l'âge de 6 ans (sauf grossesse).	Marquage CE; À partir de l'âge de 18 ans (sauf grossesse).

PID – Proportional Integral Derivative, MPC- Model Predictive Control.

glycémie supérieure à 180 mg/dl durant la journée était réduit sans changement toutefois sur le temps passé sous 54 mg/dl [14] et un temps supérieur en mode automatisé était observé avec le système 780G [15].

Le second système de PAI qui est devenu largement disponible dans le monde pour les soins courants du DT1 est fondé sur l'association d'une pompe à insuline Tandem t:slim X2 (Tandem, San Diego, CA, USA) hébergeant l'algorithme Control-IQ et une MCG par le système Dexcom G6 (Dexcom, San Diego, CA, USA). Ce système de PAI a été approuvé par la HAS en France; il est en attente de prise en charge par l'Assurance-Maladie. Une étude-pivot multicentrique américaine, randomisée comparant le système Control-IQ à une pompe associée à une MCG sur 6 mois a montré une différence moyenne de 11 % en faveur de la PAI sur le temps dans la cible 70-180 mg/dl [16]. Le temps passé sous 70 mg/dl et l'HbA1c étaient aussi significativement réduits avec la PAI. Une sous-analyse pré-spécifiée chez les adolescents et jeunes adultes de 14 à 24 ans ayant participé à l'étude a montré une amélioration du temps dans la cible 70-180 mg/dl et une réduction des hypoglycémies [17]. Les impacts sur le patient durant cette étude retenaient une amélioration significative de la crainte des hypoglycémies ainsi qu'un haut bénéfice ressenti et une moindre charge mentale avec la PAI [18]. Une extension de cette étude a évalué de façon randomisée la poursuite de l'utilisation de Control-IQ à un système utilisant la même pompe et la même MCG mais avec un algorithme prédictif des hypoglycémies interrompant la perfusion (Basal-IQ) [19]. Le passage sous Basal-IQ s'accompagnait d'une baisse du temps dans la cible et d'une remontée de l'HbA1c vers les niveaux précédant l'utilisation de Control-IQ tandis que le temps en hypoglycémie restait identique avec les deux algorithmes. Après la diffusion de Control-IQ en soins courants aux USA, une analyse rétrospective sur 1 an a montré les mêmes améliorations glycémiques que dans l'étude randomisée contrôlée dans une gamme large de patients en termes d'âge et de type de diabète [20].

Le système Control-IQ a été étudié de façon similaire chez des enfants avec un DT1 âgés de 6 à 13 ans dans un essai multicentrique aux USA sur 16 semaines. En comparaison randomisée avec une pompe associée à une MCG, le système Control-IQ permettait une amélioration différentielle de 11 % du temps dans la cible 70-180 mg/dl. Le système Control-IQ était actif 93 % du temps [21]. L'amélioration du contrôle glycémique était maintenue lors d'une extension sur 12 semaines de l'étude [22]. Le système Control-IQ a aussi été étudié en France pour évaluer sa sécurité et son efficacité lorsqu'il était utilisé 24h/24 ou seulement le soir et la nuit pendant 18 semaines, puis durant une extension sur 18 semaines où il était utilisé 24h/24, chez des enfants avec un DT1 âgés de 6 à 12 ans [23]. Le gain sur le temps dans la cible 70-180 mg/dl était de 14,4 % en utilisation 24h/24 et de 9,6 % en utilisation durant le soir et la nuit seulement. Le temps passé sous 70 mg/dl était réduit dans les deux options de 4,2 % et 4,6 % à 2,7 %. Le temps dans la cible a été accru quelle que soit sa valeur de départ et toujours plus en utilisation 24h/24. Les gains ont été maintenus durant l'extension, le passage à une utilisation 24h/24 permettant à ceux qui ne l'utilisaient que le soir et la nuit de rattraper les résultats de ceux qui l'utilisaient 24h/24 depuis le début.

L'algorithme développé par l'Université de Cambridge (Royaume-Uni) a aussi été étudié en vue d'être validé pour sa mise à disposition dans un cadre commercial. Lors d'une première étude randomisée en cross-over, le système de BF FlorenceD2A a été comparé à un traitement par pompe sur des périodes de 4 semaines en vie courante chez des adultes avec un DT1 bien contrôlés [24]. Le temps dans la cible 70-180 mg/dl était accru de 10,5 % avec

la PAI par rapport au traitement par pompe tandis que le pourcentage de temps passé sous 70 mg/dl était réduit de 65 % et sous 54 mg/dl de 76 %. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère ou d'autres événements graves n'ont été rapportés. L'algorithme de Cambridge a ensuite été étudié en étant hébergé dans un smartphone pilotant une pompe Medtronic 640G modifiée connectée à un capteur de MCG Enlite 3 [25]. Dans cette étude multicentrique internationale incluant des adultes et des enfants âgés de plus de 6 ans, la PAI a été comparée à une pompe associée à une MCG dans des cas de DT1 mal contrôlés sur 12 semaines. Le temps dans la cible 70-180 mg/dl était accru de 10,8 % et l'HbA1c réduite de 0,36 % sous PAI par rapport au groupe contrôle, tandis que les temps passés sous 70 mg/dl et au-dessus de 180 mg/dl étaient plus faibles sous PAI.

En outre, l'algorithme de Cambridge a été démontré comme sûr et efficace chez de très jeunes enfants avec un DT1 âgés de 1 à 7 ans [26]. Dans une étude récente sur 16 semaines multicentrique, randomisée en cross-over, la PAI a été comparée de façon randomisée à une pompe associée à une MCG dans cette tranche d'âge [27]. Le temps dans la cible 70-180 mg/dl était supérieur de 8,7 % sous PAI. Une diminution différentielle de 8,5 % était obtenue sur le temps passé au-dessus de 180 mg/dl et une réduction de 0,4 % supérieure de l'HbA1c étaient observées sous PAI tandis qu'il n'y avait pas de différence sur le temps passé sous 70 mg/dl.

Les données cumulées d'étude sur l'algorithme de Cambridge ont conduit à l'application CamAPS FX (CamDiab, Cambridge, Royaume-Uni) qui est un algorithme de contrôle hybride disponible sur Android. Il est approuvé en Europe pour une utilisation chez les enfants âgés d'un an ou plus et chez les adultes avec un DT1, y compris pendant la grossesse. Cette application interopérable est connectable à la MCG par Dexcom G6 et aux pompes à insuline Dana Diabecare RS and DANA-I Sooil (Sooil, Seoul, Corée du Sud) pour contrôler la perfusion d'insuline toutes les 8 à 12 minutes, inclut un calculateur de bolus permettant des bolus de correction automatisés et envoie les données en temps réel visibles sur la plateforme Diasend/Glooko (Göteborg, Suède). Une annonce publique récente a déclaré que l'application Cam APS FX devrait être connectable soit au Dexcom G6 soit au FreeStyle Libre 3 (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) et à la pompe mylife Ypsomed (Ypsomed, Liederbach, Allemagne).

Le système de BF Diabeloop DBLG1 (Diabeloop, Grenoble, France) est le quatrième système de PAI disponible en Europe. Il a été approuvé par la HAS et admis pour une prise en charge par l'Assurance-Maladie en France. Le système DBLG1 associe un algorithme fondé sur l'apprentissage par la machine dans un cadre physiologique avec un système expert et des algorithmes d'auto-apprentissage. Ce système hybride demande au patient d'annoncer de façon semi-quantitative ses prises de glucides alimentaires et son activité physique planifiée en intensité et en durée. Il utilise la MCG par Dexcom G6 qui envoie ses données à un terminal portable qui héberge l'algorithme. Ce dernier commande une pompe à insuline Kaléido (ViCentra, Utrecht, Pays-Bas) qui remplace la pompe Cellnovo initialement sélectionnée [28]. Dans une étude multicentrique randomisée en cross-over sur deux périodes de 12 semaines, le temps dans la cible 70-180 mg/dl a été accru de 9,2 % avec le DBLG1 par rapport à une pompe associée à une MCG, tandis que le temps passé sous 70 mg/dl était réduit de 2,4 % de façon différentielle. Une analyse post-hoc a rapporté que les hypoglycémies n'étaient pas plus fréquentes lors d'une activité physique, quelles que soient son intensité et sa durée, avec le DBLG1 [29]. Dans une étude où le système était exposé à des dîners gastronomiques ou une activité physique prolongée, le temps passé dans

la cible 80-140 mg/dl était plus important au cours de la nuit suivante et le temps dans la cible dans la cible 70-180 mg/dl accru durant la journée [30]. Dans une étude récente en vie courante chez 25 adultes avec un DT1, au bout de 6 mois de suivi avec le DBLG1 l'HbA1c avait décliné de 7,9 à 7,1 % en moyenne, le temps dans la cible 70-180 mg/dl était accru de 53 à 69,7 %, le temps sous 70 mg/dl avait décliné de 34,4 à 1,3 % et le temps passé sous 54 mg/dl de 0,32 à 0,24 %. Aucun événement indésirable grave n'avait été observé [31]. À noter que l'algorithme Diabeloop a été récemment utilisé avec la pompe AccuChek Insight (Roche Diabetes Care, Mannheim, Germany) et la MCG par Dexcom G6 avec des résultats similaires en vie courante chez près de 1 000 personnes.

Quelles indications pour les PAI ?

Les travaux publiés au cours de cette dernière décennie ont clairement démontré la sécurité et l'efficacité des PAI et documenté la faisabilité de ce mode d'insulinothérapie en vie courante. Le temps passé dans la cible 70-180 mg/dl est rapporté de 60 à 70 % dans les revues systématiques [32, 33]. Ces résultats sont obtenus sans accroissement du temps passé en hypoglycémie et le plus souvent avec une réduction de moitié de celui-ci. Il faut noter cependant que la plupart des études ont inclus des personnes dont le DT1 était plutôt bien contrôlé au départ avec une HbA1c de 7 à 8 %, qui adhéraient bien aux consignes et qui n'étaient pas sujettes aux acidocétoses ou aux hypoglycémies sévères. Cependant, les données collectées en vie courante chez des personnes au profil moins calibré pendant des périodes allant jusqu'à un an montrent dans la plupart des cas des résultats proches de ceux des essais cliniques.

Face à ces résultats stimulants qui marquent une étape importante dans l'histoire de l'insulinothérapie dans le DT1, la question est posée de l'application en soins courants des PAI. Des restrictions de validation de prescription de chaque système ont été apportées en France par la HAS. Le système DBLG1 n'est ainsi validé que pour les personnes de 18 ans et plus dont l'HbA1c est de 8 % ou plus. Le système MiniMed 780G est accessible à la prescription chez les personnes âgées de 7 ans ou plus dont le contrôle glycémique est jugé améliorable avec la PAI. Le système Control-IQ est validé pour les personnes âgées de 6 ans et plus et dont le profil justifie une prescription de MCG par Dexcom G6 : HbA1c à 8 % ou plus, historique d'hypoglycémies sévères ou indication de suivi à distance. Le système CamAPS FX n'est pas encore validé en France mais accessible par un abonnement à l'utilisation de l'application.

En vue d'une mise en œuvre des systèmes de BF dans des conditions de sécurité raisonnables, la Société Francophone du Diabète a coordonné un référentiel de recommandations qui a été approuvé par la SFD Paramédicale, la SFE, l'AJD, la SFEDP, la FFD, la FENAREDIAM et le CNPEDN et publié en français et en anglais [34, 35]. L'idée centrale est que la PAI doit pouvoir être considérée comme une option thérapeutique pour toutes les personnes avec un DT1 mais que des mesures de précaution doivent être observées pour s'assurer d'un rapport bénéfice/risque positif avant d'engager la mise en place de la BF. Brièvement, les points essentiels sont : un diabète diagnostiqué depuis plus de 6 mois, une expérience préalable de la pompe à insuline et de la MCG, la maîtrise du comptage des glucides et des principes de l'insulinothérapie fonctionnelle (ratios insuline/glucides, sensibilité à l'insuline, utilisation acquise d'un calculateur de bolus, pratique des bolus avant les prises alimentaires, prise en compte des effets de l'activité physique sur la glycémie) puisque les systèmes hybrides actuels nécessitent l'annonce des prises alimentaires glucidiques et d'une activité physique, absence de rétinopathie évolutive non stabilisée et absence de

neuropathie douloureuse, ces deux comorbidités pouvant s'aggraver par une amélioration rapide du contrôle glycémique. C'est surtout la motivation de la personne candidate à s'engager dans un processus d'éducation thérapeutique spécifique qui détermine l'éligibilité à recourir à la PAI. En particulier, la capacité à transmettre les données du système pour leur analyse sur une plateforme informatique dédiée par l'équipe médicale et l'acceptation d'un monitoring rapproché lors des 3 premiers mois de l'initiation sont des conditions strictes à respecter.

Le prescripteur doit lui-même être formé à la technicité des systèmes de PAI qu'il souhaite mettre en place et s'appuyer sur une structure d'éducation thérapeutique et d'appui diététique. Il doit pouvoir assurer une astreinte de sécurité 24h/24 pour répondre aux besoins des personnes utilisatrices de la BF qui se trouvent en situation de difficulté et en besoin d'assistance. L'articulation entre des centres initiateurs qui disposent des moyens de formation des candidats à la PAI et de leur accompagnement dans les 3 mois qui suivent l'initiation et les diabétologues qui assurent le suivi au long cours des personnes équipées de PAI est une composante essentielle pour le succès de la technologie mise en place.

Perspectives

Les améliorations attendues des PAI incluent une évolution vers des systèmes complètement automatisés, qui ne nécessitent plus d'annonce des repas en particulier, et la mise à disposition de systèmes d'apparence plus discrète.

Les essais publiés de BF avec des analogues de l'insuline d'action ultra-rapide n'ont pas mis en évidence d'amélioration du contrôle glycémique [36, 37]. Des prototypes de systèmes complètement automatisés comprenant des algorithmes de détection probabiliste des prises glucidiques ont montré leur sécurité et leur faisabilité et des bénéfices sur le contrôle glycémique en cas d'omission de l'annonce des repas [38].

Un essai clinique récemment publié du système OmniPod 5 qui inclut la pompe à insuline sans cathéter OmniPod (Insulet Corporation, Acton, MA, USA) a montré dans une étude multicentrique non contrôlée des améliorations de l'HbA1c ainsi que des temps passés dans la cible 70-180 mg/dl et sous 70 mg/dl chez les adultes et les enfants [39].

La disponibilité récente de formulations stables en solution de glucagon (Xeris Pharmaceuticals, Chicago, IL, USA) et de dasiglucagon (Zealand Pharma, Søborg, Denmark) pourrait relancer l'intérêt de BF bi-hormonales bien que la démonstration de la sécurité d'une perfusion au long cours de ces formulations de glucagon sera nécessaire.

Un éditorial récent pointe le besoin d'une perfusion d'insuline plus physiologique pour éviter d'induire une hyper-insulinémie périphérique chronique, comme le fait la voie sous-cutanée, qui pourrait promouvoir les complications macro-vasculaires. Une suppléance insulinique plus physiologique orientée vers la circulation portale hépatique avant d'être diffusée à des taux plus bas dans la circulation périphérique pourrait permettre d'atteindre cet objectif [40]. Une expérience non randomisée d'essais séquentiels de BF complètement automatisée utilisant un algorithme de type modèle prédictif réalisée à l'hôpital chez les mêmes sujets utilisant la voie sous-cutanée puis la voie intrapéritonéale au moyen d'un dispositif DiaPort (Roche Diabetes Care, Mannheim, Allemagne) a montré une amélioration significative du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl liée à de moindres excursions hyperglycémiques postprandiales [41].

BIBLIOGRAPHIE

1. **Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al.** State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019; **21**: 66-72. - 2. **Renard E, Ikegami H, Daher Vianna AG, Pozzilli P, Brette S, Bosnyak Z, et al.** The SAGE study: global observational analysis of glycaemic control, hypoglycaemia and diabetes management in T1DM. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021; **37**: e3430. - 3. **Cobelli C, Renard E, Kovatchev B.** Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes.* 2011; **60**: 2672-82. - 4. **Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al.** Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2016; **316**: 1407-8. - 5. **Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al.** Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017; **19**: 155-63. - 6. **Buckingham BA, Forlenza GP, Pinsker JE, Christiansen MP, Wadwa RP, Schneider J, et al.** Safety and feasibility of the OmniPod hybrid closed-loop system in adult, adolescent, and pediatric patients with type 1 diabetes using a personalized model predictive control algorithm. *Diabetes Technol Ther.* 2018; **20**: 257-62. - 7. **Benhamou PY, Huneker E, Franc S, Doron M, Charpentier G.** DiabeLoop Consortium. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 DiabeLoop study. *Acta Diabetol.* 2018; **55**: 549-56. - 8. **Blauw H, van Bon AC, Koops R, DeVries JH, et al.** on behalf of the PCDIAB consortium. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes Obes Metab.* 2016; **18**: 671-7. - 9. **Abitbol A, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Legault L, Smaoui M, Cohen N, et al.** Overnight glucose control with dual- and single-hormone artificial pancreas in type 1 diabetes with hypoglycemia unawareness: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther.* 2018; **20**: 189-96. - 10. **Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM.** One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care.* 2019; **42**: 2190-6. - 11. **DuBose SN, Bauza C, Verdejo A, Beck RW, Bergenstal RM, Sherr J.** Real-World, Patient-Reported and Clinic Data from Individuals with Type 1 Diabetes Using the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther.* 2021; **23**: 791-8. - 12. **Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, et al.** Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021; **44**: 969-75. - 13. **Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, Garg SK, Pop-Busui R, Bode BW, et al.** Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Nov 16. Online ahead of print. - 14. **Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al.** A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet.* 2021; **397**: 208-19. - 15. **Hood KK, Laffel LM, Danne T, Nimri R, Weinzimer SA, Sibayan J, et al.** Lived Experience of Advanced Hybrid Closed-Loop Versus Hybrid Closed-Loop: Patient-Reported Outcomes and Perspectives. *Diabetes Technol Ther.* 2021; **23**: 857-61. - 16. **Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al.** Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; **381**: 1707-17. - 17. **Isganaitis E, Raghinaru D, Ambler-Osborn L, Pinsker JE, Buckingham BA, Wadwa RP, et al.** Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Adolescents and Young Adults: Outcomes from the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2021; **23**: 342-9. - 18. **Kudva YC, Laffel LM, Brown SA, Raghinaru D, Pinsker JE, Ekhlaspour L, et al.** Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial of Closed-Loop Control: The Pivotal International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2021; **23**: 673-83. - 19. **Brown SA, Beck RW, Raghinaru D, Buckingham BA, Laffel LM, Wadwa RP, et al.** Glycemic Outcomes of Use of CLC Versus PLGS in Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020; **43**: 1822-8. - 20. **Breton MD, Kovatchev BP.** One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2021; **23**: 601-8. - 21. **Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al.** A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; **383**: 836-45. - 22. **Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, et al.** Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021; **44**: 473-8. - 23. **Renard E, Tubiana-Rufi N, Bonnemaïson E, Coutant R, Dalla-Vale F, Bismuth E, et al.** Outcomes of hybrid closed-loop insulin delivery activated 24/7 versus evening and night in free-living prepubertal children with type 1 diabetes: A multicentre, randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021; **24**: 511-21. - 24. **Bally L, Thabit H, Kojzar H, Mader JK, Qerimi-Hyseni J, Hartnell S, et al.** Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; **5**: 261-

70. - **25. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al.** Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018; **392**: 1321-9. - **26. Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, Fritsch M, Yong J, Metcalfe E, et al.** Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2019; **42**: 594-600. - **27. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, et al.** Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022; **386**: 209-19. - **28. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, et al.** Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health*. 2019; **1**: e17-e25. - **29. Franc S, Benhamou PY, Borot S, Chaillous L, Delemer B, Doron M, et al.** No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021; **23**: 2170-6. - **30. Hanaire H, Franc S, Borot S, Penfornis A, Benhamou PY, Schaepelynck P, et al.** Efficacy of the Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2020; **22**: 324-34. - **31. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, et al.** Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care*. 2021; **44**: 844-6. - **32. Thabit H, Hovorka R.** Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016; **59**: 1795-1805. - **33. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al.** Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; **361**: k1310. - **34. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al.** Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée: position d'experts français. *Médecine des maladies Métaboliques* 2020; **14**: S1-S40. - **35. Tubiana-Rufi N, Schaepelynck P, Franc S, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al.** Practical implementation of automated closed-loop insulin delivery: a French position statement. *Diabetes Metab*. 2021; **47**: 101206. - **36. Bode B, Carlson A, Liu R, Hardy T, Bergenstal R, Boyd J, et al.** Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther*. 2021; **23**: 828-36. - **37. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Poettler T, Herzig D, Wilinska ME, et al.** Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2021; **23**: 1389-96. - **38. Garcia-Tirado J, Diaz JL, Esquivel-Zuniga R, Koravi CLK, Corbett JP, Dawson M, et al.** Advanced Closed-Loop Control System Improves Postprandial Glycemic Control Compared With a Hybrid Closed-Loop System Following Unannounced Meal. *Diabetes Care*. 2021; dc210932. Online ahead of print. - **39. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsky JE, Levy CJ, Criego AB, et al.** Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; **44**: 1630-40. - **40. Levitsky LL.** Reducing Caretaker Burden, Protecting Young Brains and Bodies. *N Engl J Med*. 2022; **386**: 285-6. - **41. Dassau E, Renard E, Place J, Farret A, Pelletier MJ, Lee J, et al.** Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycaemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2017; **19**: 1698-1705. - **42. Barnard KD, Wysocki T, Thabit H, Evans ML, Amiel S, Heller S, et al.** Psychosocial aspects of closed- and open-loop insulin delivery: closing the loop in adults with Type 1 diabetes in the home setting. *Diabet Med*. 2015; **32**: 601-8.