

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1501

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Elise DEPRINCE**

le 12 janvier 2023

**Impact de l'utilisation de deux dispositifs de boucle fermée hybride sur  
l'équilibre de patients diabétiques de type 1 en conditions de vraie vie**

Directeur de thèse : Pr Hélène HANAIRE

**JURY**

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY

Monsieur le Professeur Patrick RITZ

Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Monsieur le Docteur Vincent MELKI

Madame le Docteur Nelly PUECH

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENTE Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
 Professeur BOUTAULT Franck  
 Professeur CARON Philippe  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur GRAND Alain  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MARCHOU Bruno  
 Professeur PERRET Bertrand  
 Professeur RISCHMANN Pascal  
 Professeur RIVIERE Daniel  
 Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maternité et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maternité et Paramédicaux**

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b> M. ABITTEBOUL Yves Mme BOURGEOIS Odile M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. PIPONNIER David M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
<b>P.U. Médecine générale</b>		
M. MESTHÉ Pierre		
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

**FACULTE DE SANTÉ**  
**Département Médecine Maternité et Périnatalité**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDI Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme FREYENS Anne  
Mme LATROUS Leila  
Mme PUECH Marielle

## **Aux membres du jury,**

### **Monsieur le Professeur Pierre Gourdy,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

Vos vastes connaissances, vos remarques constructives et votre sens de la pédagogie forcent le respect.

Veillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

### **Madame le Professeur Hélène Hanaire,**

Vous me faites l'honneur d'être ma directrice de thèse.

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail, et de m'avoir encadré dans l'accomplissement de celui-ci.

Merci pour votre pédagogie, le partage de vos connaissances, votre écoute, vos conseils et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

### **Monsieur le Professeur Patrick Ritz,**

Vous me faites l'honneur d'accepter de siéger au sein du jury de ma thèse.

Je souhaite tout particulièrement vous remercier pour votre aide dans la réalisation des statistiques, sans laquelle je n'en aurais pas été capable.

Veillez recevoir ici le témoignage de mon grand respect et de ma gratitude.

### **Monsieur le Docteur Vincent Melki,**

Un grand merci pour l'intérêt que tu as porté à ce travail, pour ta disponibilité et pour le partage de tes connaissances.

Lors de mon stage dans le secteur pompe à insuline, tu m'as donné l'envie d'explorer davantage ce domaine et je t'en remercie.

Sois assuré de ma grande estime et de toute ma gratitude.

**A Madame le Docteur Nelly Puech,**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à te remercier pour ta disponibilité et pour le partage de tes connaissances.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

**Merci à toi Paul**, mon loulou, mon meilleur ami, mon confident, pour ton soutien sans faille tout au long de ces années, pour ton amour et ta bonne humeur. Merci de me faire rire chaque jour, de me remonter le moral et de me supporter dans les jours moins bons. Je n'y serais pas arrivée sans toi ! J'ai conscience de la chance incroyable de t'avoir à mes côtés !

**A ma sœur Marie** qui a toujours été là pour moi même dans les moments les plus difficiles depuis la PACES à aujourd'hui. Tu es une source d'admiration, un exemple pour moi au quotidien. Merci pour ton soutien, ton écoute et pour tous les moments partagés entre fous rires (et engueulades). Je ne pouvais pas rêver mieux comme sœur !

**Merci à Alexis** de te rendre heureuse au quotidien et pour sa gentillesse ! Au passage Alex je t'attends pour un petit défi à trois points ! Des caresses à Glue chérie !

**A mon papa**, merci pour ton soutien depuis le début de ce périple durant plus de dix ans et pour les valeurs que tu m'as transmises. Tu m'as accompagné dans les différentes étapes de ma vie et je t'en suis reconnaissante. Merci pour tout et merci à Sylvie de te rendre heureux chaque jour !

Et dire que je n'aurais toujours pas fini mes études quand tu seras à la retraite dans quelques mois !

**A ma maman**, merci pour ton soutien et ton écoute pendant toutes ces années. Merci d'avoir été aux petits soins pour moi quand il le fallait ! Je suis contente de partager plus régulièrement des moments avec toi depuis mon stage à Pau et ce n'est que le début !

**A mon grand-père**, j'aurai aimé pouvoir partager ce moment avec toi mais la vie en a décidé autrement. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je sais que tu es fière du chemin parcouru depuis toutes ces années.

**A tout le reste de ma famille**, merci pour tous les moments partagés malgré la distance qui nous sépare. Un clin d'œil particulier à Tatisa et ma cousine adorée. A très vite pour notre prochaine cousinade !

**A ma belle-famille**, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement au sein de votre famille et de m'avoir fait découvrir la Bretagne qui est une si belle région !

**A mon groupe de copain de médecine**, des amis en or (Ririe, Julie, Dadou, Emilie, Ophélie, Camille, Aurore, Fanny, Elodie, Paul). Des souvenirs extraordinaires pendant toutes ces années et d'autres encore à venir malgré la distance nous séparant désormais (en commençant par une incroyable semaine au ski dans les Alpes dans quelques semaines !!). Petit clin d'œil à Ririe et Dadou, les meilleurs colocs, sans qui les soirées et les weekends d'externat n'auraient pas été les mêmes !

**A Julie et Manon**, deux super copines connues sur les bancs du basket il y a plus de dix. Un réel plaisir de se retrouver comme au bon vieux temps chaque été entre rigolades et plongeons dans la piscine. Une amitié qui n'est pas près de s'arrêter !

**A Camille et Margot**, mes colocs à Carcassonne, sans qui ce semestre n'aurait pas été le même ! A nos soirées gourmandes entre fajitas et crumble poire chocolat !

**A Clémence**, ma fillotte, rencontrée lors du WEI lors d'une soirée bien arrosée ! Une très belle rencontre !

**A tous mes co-internes**, qui ont rendu les stages d'autant plus funs et agréables. Un merci tout particulièrement à **mes super copines de promo Bethan** (ou Betty pour les intimes), **Laura et Amel**, j'ai une chance incroyable de vous avoir rencontrés et de partager ces années à vos côtés entre rigolades et entraides. Une amitié qui ne fait que débiter ! Pleins de soirées pyjamas en prévision dans notre visite de la France pour le DU thyroïde !

**Merci à toi Faustine**, ma première co-interne, pour ta gentillesse et tes conseils au tout début de mon internat. Tu as été comme une grande sœur pour moi !

**Merci à JB**, qui m'a passé le flambeau pour devenir référente des internes. Je te souhaite plein de bonnes choses dans ta nouvelle aventure, on se croiera au DU thyroïde !

**Merci à Mathilde, Géraldine, Charlotte et Mélanie** qui m'ont épaulée et guidée dans les derniers mois de ma thèse. Je suis très contente d'avoir pu passer mon semestre d'endocrinologie avec vous, vous êtes des filles géniales ! Bonne continuation à vous toutes, vous allez nous manquer !

**Merci à Ana, Nico** (grand chef ! De sacrés moments passés ensemble en diabétologie et nutrition pendant ma première année), **Emilie, Khadija, Sophie, Clarisse** (je croise les doigts pour que tu trouves l'homme parfait !), **Mahaut, Nancy et Cléa**.

**Merci à mes cheffes de clinique (Pauline, Laurie, Aurore et Julie)** pour vos conseils et votre gentillesse qui m'ont permis de m'épanouir dans les différents services ! Un grand merci notamment à Pauline, ma cheffe de clinique lors de mon premier semestre d'internat pour ta gentillesse, tes conseils et ta bonne humeur au quotidien. Tu m'as permis d'être à l'aise dès les premières semaines.

**Merci à l'ensemble des médecins** des services dans lesquels j'ai eu la chance de passer depuis le début de mon internat (Emilie, Ana, Monelle, Solange, Céline, Maria, ...). Merci pour la formation que vous nous dispensez, et de m'avoir transmis vos connaissances. Un merci tout particulièrement à **Samia, Lucie, Alexandra et Joël** de m'avoir si bien accueillie dans votre service et d'avoir rendu ce stage aussi formidable, j'en garde de très bons souvenirs !

**Un grand merci également à Eric, Elodie, Raquel** pour votre aide lors de l'élaboration de ma thèse.

Et enfin, merci à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ma thèse et aux personnes non citées que j'ai côtoyées depuis le début de mes études et qui m'ont permis d'évoluer dans ce milieu.

## ABREVIATIONS

- TIR : Time In Range
- TBR : Time Below Range
- TAR : Time Above Range
- HbA1c : Hémoglobine glyquée
- GMI : Glucose Management Indicator
- CV : Coefficient of Variation
- DTQ : Dose Totale Quotidienne
- CGM : Continuous Glucose Monitoring
- RT-CGM : Real-Time Continuous Glucose Monitoring
- SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy
- CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
- MDI : Multiple Daily Injection
- LGM : Low Glucose Management
- PLGM : Predictive Low Glucose Management
- LBGI : Low Blood Glucose Index
- HCL : Hybrid Closed-Loop
- ASG : autosurveillance glycémique
- FSL : FreeStyle Libre
- DT1 : diabète de type 1
- DT2 : diabète de type 2
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- DCCT : Diabetes Control and Complications Trial
- EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
- IMC : Indice de masse corporelle
- HTA : Hypertension artérielle
- PID : Proportional Integral Derivative
- PID-IFB : Proportional Integral Derivative avec Insuline Feedback
- MPC : Model Predictive Control
- ITF : Insulinothérapie fonctionnelle
- Max : maximum
- Min : minimum
- SFD : Société Francophone du Diabète
- GLP-1R : Glucagon-Like Peptide-1 Receptor
- HAS : Haute Autorité de Santé
- FDA : Food & Drug Administration
- CE : Conformité Européenne
- IDM : infarctus du myocarde
- AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- U : unités
- U/j : unités par jour
- SA : semaines d'aménorrhée
- Vs : versus

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>1) Diabète de type 1 .....</b>	<b>15</b>
<b>2) Historique des traitements .....</b>	<b>17</b>
a) Techniques d'injection .....	17
i) Seringues et stylos.....	17
ii) Pompes à insuline .....	18
(1) Indications .....	20
(2) Contre-indications .....	21
(3) Résultats de méta-analyses d'essais randomisés.....	21
(4) Pompe implantable .....	23
b) Surveillance glycémique.....	24
i) Le système flash d'autosurveillance du glucose : Freestyle Libre .....	26
ii) Le système de mesure continue du glucose, appelé « CGM ».....	27
(1) Capteur DEXCOM G6 .....	27
(2) Capteur Guardian Sensor 3.....	28
(3) Holvers glycémiques .....	29
iii) Résultats d'études.....	30
<b>3) Limites des traitements actuels.....</b>	<b>33</b>
a) HbA1c.....	33
b) Surveillance par glycémie capillaire .....	34
c) Insulinothérapie en boucle ouverte.....	34
d) Fonctions arrêt en hypoglycémie ou arrêt avant hypoglycémie.....	37
<b>4) Boucle fermée hybride .....</b>	<b>39</b>
a) Définition .....	39
b) Algorithmes de contrôle .....	41
i) PID.....	41
ii) MPC.....	42
iii) Fuzzy Logic.....	42
c) Importance de l'insulinothérapie fonctionnelle .....	43
d) Description des différents dispositifs de boucle fermée hybride .....	43
i) Système MINIMED 780G de Medtronic .....	44
ii) Système CONTROL-IQ de la société Tandem .....	45
iii) Système DBLG1 de la société Diabeloop.....	46
iv) Système CamAPS de la société CamDiab .....	47
v) Système OmniPod 5 de la société INSULET.....	48
e) Indications retenues, champs de remboursement et prérequis .....	52
f) Études et évolution des dispositifs de boucle fermée .....	53
i) Premières études en boucle fermée .....	53
ii) Système MINIMED 670G .....	57
iii) Systèmes avancés de boucle fermée hybride .....	60
iv) Systèmes Do-It-Yourself (DIY) .....	65
g) Populations particulières et perspectives évolutives.....	65
i) Grossesse .....	65
ii) Activité physique .....	67
iii) Très jeunes enfants ( $\leq 7$ ans) .....	69
iv) Diabétiques de type 2 .....	71
v) Patients sous multi-injections .....	72
vi) Insulinothérapie en boucle fermée totalement automatisée .....	73
(1) Pompe intra-péritonéale en boucle fermée .....	73
(2) Analogues ultra-rapides .....	74
(3) Systèmes bi-hormonaux.....	74
a. Insuline-glucagon.....	74

b.	Insuline-Amyline .....	75
c.	Insuline-GLP1 .....	76
<b>5)</b>	<b>Question de recherche .....</b>	<b>76</b>
<b>MATERIELS et METHODES .....</b>		<b>77</b>
<b>1)</b>	<b>Conception de l'étude .....</b>	<b>77</b>
<b>2)</b>	<b>Organisation de la mise en place de la boucle fermée.....</b>	<b>78</b>
a)	Système MINIMED 780G .....	79
b)	Système CONTROL-IQ .....	80
<b>3)</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>81</b>
<b>4)</b>	<b>Objectifs et critères primaires et secondaires de jugement .....</b>	<b>81</b>
a)	Objectifs .....	81
b)	Critères d'efficacité .....	81
c)	Critères de sécurité .....	82
<b>5)</b>	<b>Recueil de données .....</b>	<b>82</b>
<b>6)</b>	<b>Analyses statistiques .....</b>	<b>84</b>
<b>7)</b>	<b>Cas particulier d'une patiente enceinte .....</b>	<b>84</b>
<b>RESULTATS .....</b>		<b>86</b>
<b>1)</b>	<b>Description de la population.....</b>	<b>86</b>
<b>2)</b>	<b>Critères d'efficacité .....</b>	<b>90</b>
a)	Critère primaire.....	90
b)	Critères secondaires.....	91
<b>3)</b>	<b>Critères de sécurité .....</b>	<b>98</b>
<b>4)</b>	<b>Analyse chez une femme enceinte .....</b>	<b>99</b>
a)	Description de la patiente.....	99
b)	Résultats en boucle fermée .....	100
c)	Suivi > 6 mois : déroulement de la grossesse et de l'accouchement.....	102
<b>DISCUSSION .....</b>		<b>103</b>
<b>1)</b>	<b>Comparaison aux autres études disponibles.....</b>	<b>103</b>
a)	Paramètres d'équilibre glycémique .....	103
b)	Paramètres de sécurité .....	106
c)	Analyses bivariées ou en sous-groupes .....	107
d)	Cas particulier : patiente enceinte .....	109
<b>2)</b>	<b>Limites de l'étude.....</b>	<b>111</b>
<b>3)</b>	<b>Forces de l'étude .....</b>	<b>112</b>
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>113</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>115</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>128</b>
	<b>Évolution de la mise en place et du suivi au CHU de Toulouse.....</b>	<b>128</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## FIGURES

<i>Figure 1 tirée de l'article de Kovatchev et al (9) : Chronologie du développement des technologies du diabète</i> .....	17
<i>Figure 2 tirée de l'article de Albisser et al (12) : Première pompe à insuline 1963 – Dr Arnold Kadish</i> .....	18
<i>Figure 3 tirée de l'article de Albisser et al (12) : The Biostator</i> .....	19
<i>Figure 4 tirée de l'étude de Cobelli et al (18) : The Biostator</i> .....	19
<i>Figure 5 tirée de l'article Alsaleh et al (21) : Autosyringe</i> .....	20
<i>Figure 6 tirée de l'article Alsaleh et al (21) : Mill Hill Infuser</i> .....	20
<i>Figure 7 tirée de l'article Kovatchev et al (9) : Ames Reflectance Meter</i> .....	25
<i>Figure 8 tirée de l'article de Krakauer et al (38) : Freestyle libre</i> .....	27
<i>Figure 9 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Dexcom G6</i> .....	28
<i>Figure 10 tirée de l'article Battelino et al (44) : Objectifs métaboliques recommandés par le consensus international</i> .....	29
<i>Figure 11 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système MINIMED 780G</i> .....	45
<i>Figure 12 : Courbe glycémique issue de la plateforme de suivi Carelink</i> .....	45
<i>Figure 13 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système CONTROL-IQ</i> .....	46
<i>Figure 14 : Courbe glycémique issue de la plateforme de suivi Diasend</i> .....	46
<i>Figure 15 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système DBLG1</i> .....	47
<i>Figure 16 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système CamAPS</i> .....	47
<i>Figure 17 tirée de l'article de Battelino et al (44) : Objectifs métaboliques recommandés par le consensus international</i> .....	52
<i>Figure 18 tirée de l'article de Battelino et al (44) : Objectifs métaboliques recommandés par le consensus international en cas de grossesse</i> .....	66
<i>Figure 19 : Diagramme de flux</i> .....	78
<i>Figure 20 : Temps dans les différentes cibles (TIR, TAR, TBR) au temps 0</i> .....	88
<i>Figure 21 : Évolution du TIR (%) durant les 6 mois de suivi</i> .....	91
<i>Figure 22 : Évolution du TIR, TBR, TAR (%) durant les 6 mois de suivi</i> .....	92
<i>Figure 23 : Évolution de l'HbA1c (%) durant les 6 mois de suivi</i> .....	92
<i>Figure 24 : Pourcentage de patients atteignant les objectifs recommandés par le consensus international sur le TIR, TBR et TAR</i> .....	95
<i>Figure 25: Pourcentage de patients atteignant les objectifs recommandés par le consensus international sur l'HbA1c</i> .....	96
<i>Figure 26 : Évolution du TIR, TBR, TAR durant les 6 mois de suivi (%)</i> .....	100
<i>Figure 27 : Évolution de l'HbA1c (%) durant les 6 mois de suivi</i> .....	101

## TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Méta-analyses d'essais randomisés comparant le traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline aux multi-injections.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 2 : Étude et méta-analyses comparant les capteurs de glucose sous-cutanés à l'autosurveillance glycémique .....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3 : Études et méta-analyse d'essai contrôlés randomisés comparant le traitement par pompe sous-cutanée d'insuline associée à une mesure continue du glucose au traitement conventionnel .....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 4 : Essais contrôlés randomisés comparatifs du traitement par insulinothérapie en boucle ouverte avec fonction arrêt en hypoglycémie ou arrêt avant hypoglycémie .....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 5 : Type d'algorithme principal des dispositifs de boucle fermée .....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 6 : Description des dispositifs de boucle fermée .....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 7 : Premières études comparant la boucle fermée hybride à la boucle ouverte.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 8 : Méta-analyses des premières études sur les systèmes de boucle fermée .....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 9 : Études comparatives du système MINIMED 670G .....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 10 : Études du système DBLG1 .....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 11 : Études comparatives du système CamAPS.....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 12 : Études comparatives du système CONTROL-IQ.....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 13 : Études comparatives du système MINIMED 780G .....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 14 : Études en boucle fermée chez les jeunes enfants .....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 15 : Caractéristiques cliniques de la population.....</i>	<i>88</i>
<i>Tableau 16 : Caractéristiques métaboliques de la population.....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 17 : Critère primaire.....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 18 : critères secondaires .....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 19 : Pourcentage et nombre de patients atteignant les objectifs recommandés selon le consensus international.....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 20 : Analyses bivariées.....</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 21 : Critères de sécurité .....</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 22 : Caractéristiques cliniques et métaboliques de la patiente enceinte à T0 .....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 23 : Résultats glycémiques chez une femme enceinte .....</i>	<i>101</i>

# INTRODUCTION

## 1) Diabète de type 1

Le diabète de type 1, encore appelé « diabète insulino-dépendant » (DID), est une maladie auto-immune causant la destruction irréversible des cellules bêta du pancréas, se manifestant alors par une hyperglycémie chronique par carence absolue de production d'insuline par le pancréas. L'auto-immunité est de nature cellulaire, mais associée à la présence d'anticorps (contre l'acide glutamique décarboxylase (GAD65), les tyrosines phosphatases (IA-2), et le transporteur de zinc 8 (ZNT8)), bien que leur absence n'exclue pas un diabète de type 1.

Ce type de diabète représente environ 5 à 10 % de l'ensemble des diabètes. La prévalence mondiale est de 5,9 pour 10 000 personnes, et son incidence n'a cessé d'augmenter ces dernières années, estimée à 15 pour 100 000 personnes par an (1). En France, cette maladie chronique concerne environ 225 000 personnes, avec une augmentation d'environ 4,5% par an depuis une dizaine d'années (2).

Le diagnostic se fait essentiellement pendant l'enfance, l'adolescence, ou au début de l'âge adulte.

L'obtention d'un équilibre glycémique optimal permet d'éviter les complications métaboliques aiguës (acidocétose diabétique notamment) et permet de prévenir les complications vasculaires à long terme (3–5). En effet, l'hyperglycémie chronique peut provoquer à long terme des complications macroangiopathiques (maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires) et microangiopathiques (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité accrue.

Le diabète de type 1 est à différencier du diabète de type 2, également appelé « diabète insulino-résistant », qui correspond initialement à une résistance périphérique des tissus à l'insuline associée à une carence relative en insuline. Il est la plupart du temps diagnostiqué à un âge plus tardif (> 40 ans), chez des personnes en excès de poids, et le traitement associe initialement des mesures hygiéno-diététiques à des anti-diabétiques oraux

et/ou injectables tels que les agonistes du récepteur du GLP-1. Du fait de l'évolution vers l'insulinopénie totale, le recours aux injections d'insuline sera nécessaire le plus souvent (6).

La découverte de l'insuline par Frederick Banting, Charles Best et John McLeod en 1921 a permis de lutter contre cette maladie jusqu'ici aiguë et rapidement mortelle. La première injection d'insuline à l'homme date de 1922, et Frederick Banting et John McLeod ont par la suite obtenu le prix Nobel en 1923 (7).

L'insuline était initialement extraite et purifiée à partir de pancréas d'animal (de bœuf et de porc). Les premières insulines d'action lente sont apparues dans les années 1930 (insuline Protamine Zinc), suivies des insulines d'action intermédiaire en 1950.

La première insuline humaine obtenue par génie génétique est quant à elle apparue dans les années 1980, suivie des analogues de l'insuline d'action rapide en 1996 et d'action lente vers 2000 (8). Depuis peu, deux nouvelles insulines « ultra-rapides » sont disponibles (Fiasp et Lyumjev).

Le traitement du diabète de type 1 consiste en de multiples injections d'insuline par jour (mimant la sécrétion physiologique d'insuline par le pancréas) associées à une surveillance glycémique.

Deux modes d'administration sont possibles :

- Les multi-injections aux stylos ou grâce à des seringues (notamment dans de nombreux pays n'ayant pas accès aux stylos d'insuline) qui associent un analogue de l'insuline d'action prolongée (en 1 ou 2 injections par jour), à une injection d'insuline d'action rapide ou ultra-rapide à chaque repas.
- Les pompes à infusion sous-cutanée d'insuline délivrant un débit de base continu et programmable sur 24h, associé à des bolus manuels à chaque repas. L'insuline utilisée est un analogue d'action rapide ou ultra-rapide.

L'insuline d'action lente ou le débit de base continu sur 24h de la pompe permettent de maintenir des glycémies à l'objectif en dehors des repas, couvrant ainsi les besoins vitaux. L'insuline d'action rapide ou les bolus au moment des repas empêchent la glycémie de s'élever après un repas, limitant ainsi le pic glycémique.

## 2) Historique des traitements

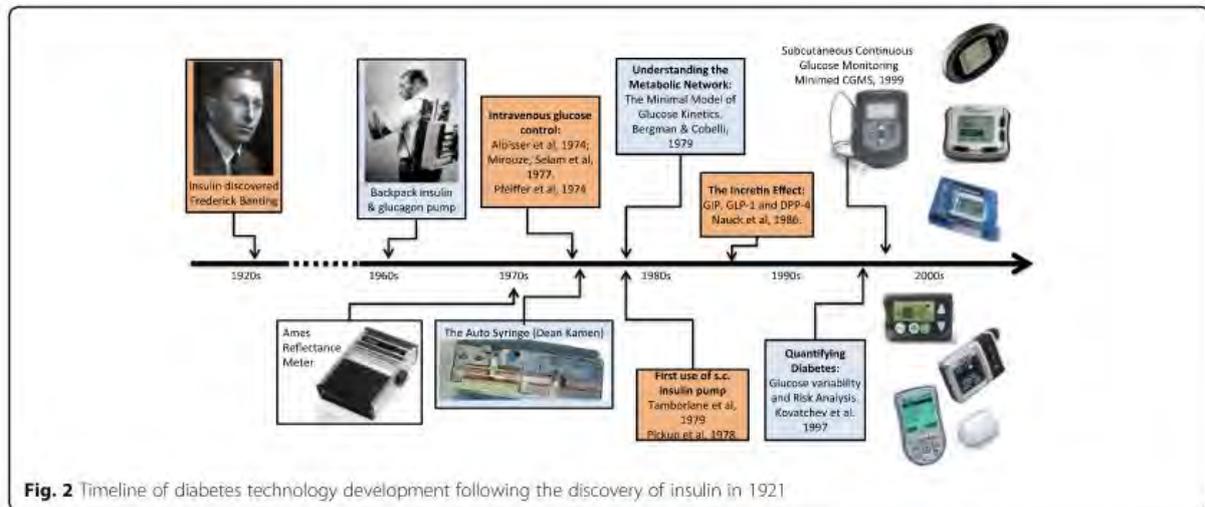


Figure 1 tirée de l'article de Kovatchev et al (9) : Chronologie du développement des technologies du diabète

### a) Techniques d'injection

#### i) Seringues et stylos

L'insuline était initialement injectée grâce à des seringues en verre stérilisées, et des aiguilles de taille conséquente. L'utilisation de seringue était alors associée à une mauvaise précision des doses, à un impact psychologique désagréable et à des difficultés d'acheminement (10).

Le premier stylo d'insuline (associé à une cartouche) commercialisé n'est apparu qu'en 1985, appelé NovoPen (lancé par Novo Nordisk). Par la suite, sont apparus des stylos à insuline plus sophistiqués (préremplis jetables, réutilisables avec cartouche, ...) et des aiguilles de plus petit calibre. Les stylos ont permis d'une part d'améliorer le contrôle glycémique (en permettant une meilleure précision de la dose, et une meilleure stabilité de la glycémie), et d'autre part d'améliorer l'adhérence au traitement (notamment avec la miniaturisation des stylos et des aiguilles) (10).

## ii) Pompes à insuline

Au début des années 1960 aux États-Unis grâce aux travaux pionniers d'Arnold Kadish (11), le premier dispositif de pompe à insuline en boucle fermée (comprenant une grande pompe avec analyseur automatique) est apparu. Cependant, ce système n'a pas suscité beaucoup d'intérêt devant l'impossibilité d'utilisation quotidienne (notamment liée à sa taille et à la voie d'administration intraveineuse).

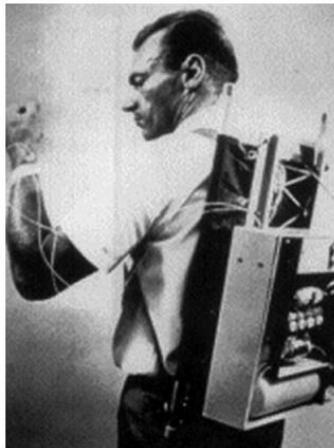


Figure 2 tirée de l'article de Albisser et al (12) : Première pompe à insuline 1963 – Dr Arnold Kadish

Une plus grande attention a été portée aux travaux de cinq équipes entre 1974 et 1978 (12–16), avec notamment l'invention de la première pompe à insuline en boucle fermée contrôlée par un ordinateur, appelé Biostator (17). Ce système était composé d'un analyseur de glucose, d'un ordinateur programmé avec un ensemble d'algorithmes de type proportionnel-dérivée (qui modulent l'administration d'insuline en fonction de la différence entre la glycémie instantanée et la glycémie cible, et de la vitesse de changement de la glycémie), d'un pousse-seringue administrant l'insuline de manière continue en intraveineux, et d'une imprimante/traceur pour l'enregistrement minute par minute de la glycémie. Son utilisation à long terme, et notamment ambulatoire, était néanmoins limitée par sa complexité, sa taille et l'utilisation de la voie intra-veineuse.

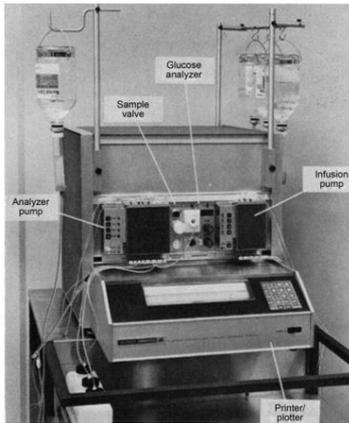


Figure 3 tirée de l'article de Albisser et al (12) :

*The Biostator*



Figure 4 tirée de l'étude de Cobelli et al (18) :

*The Biostator*

**Ces dispositifs intraveineux de détection du glucose et de perfusion d'insuline ont alors prouvé la faisabilité du contrôle externe du glucose, mais n'étaient néanmoins pas adaptés à une utilisation ambulatoire.**

A la fin des années 1970, des études ont montré que l'administration continue d'insuline était possible par voie sous-cutanée (19,20), ce qui a conduit à l'apparition des premières pompes à perfusion sous-cutanée d'insuline (composées d'un réservoir d'insuline, d'un set de perfusion et d'une tubulure). L'une des premières pompes à insuline utilisables à domicile commercialisées en 1978 était l'Autosyringe, et la première pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline portable est apparue au début des années 1980, appelée « Mill Hill Infuser » (pompe à seringue miniature portable, alimentée par une batterie, avec un système d'administration d'insuline à double débit) (21).



Figure 5 tirée de l'article Alsaleh et al (21) :

*Autosyringe*

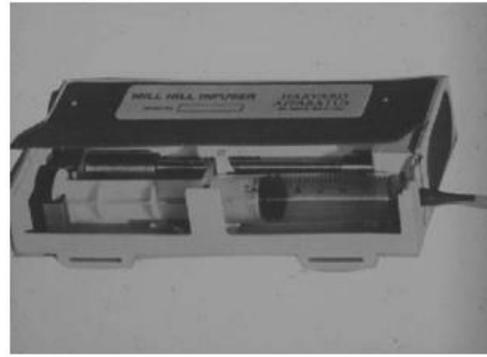


Figure 6 tirée de l'article Alsaleh et al (21) :

*Mill Hill Infuser*

Les premières pompes à infusion sous-cutanée d'insuline commerciales souffraient de problèmes de performance et de fiabilité. Les années 1990 ont représenté une nouvelle ère, où les problèmes techniques des premiers dispositifs tels que le dysfonctionnement de la pompe et l'occlusion des tubulures ont été en grande partie résolus. Les pompes proposées sont devenues plus fonctionnelles avec l'amélioration de la sécurité (mise en place d'alarmes et d'alertes (occlusion du cathéter, réservoir faible, batterie faible, ...)), la miniaturisation, l'ajustement fin du débit de base, les nouveaux analogues de l'insuline, l'apparition de l'assistant bolus (calculateur de bolus), et un peu plus tard l'arrivée des pompes « patchs » (disponibles en France depuis 2006). Tout ceci a concouru à une meilleure qualité de vie du patient et à un meilleur contrôle glycémique.

### (1) Indications

Les indications retenues des pompes à infusion sous-cutanée d'insuline sont larges (22) :

- Chez les patients diabétiques de type 1 : HbA1c élevée de façon persistante malgré un traitement intensifié par multi-injections (>7,5%), hypoglycémies répétées (sévères > 1 par an, modérées  $\geq$  4 par semaine), variabilité glycémique importante, variabilité des besoins en insuline (phénomène de l'aube), situations où le traitement par multi-injections entraîne un bon contrôle métabolique mais compromet la vie socio-professionnelle (travail posté, décalage horaire, sport de haut niveau, ...), grossesse ou projet de grossesse, indications spécifiques à l'enfant et à l'adolescent (instabilité glycémique chez le jeune enfant, douleur et/ou phobie des injections, impossibilité

pratique de réaliser des multi-injections, troubles du comportement alimentaire chez les adolescents, hypoglycémies nocturnes, diabète néonatal ou du nourrisson), allergie à l'insuline.

- Chez les patients diabétiques de type 2 : échec d'un traitement intensifié par multi-injections, résistance à l'insuline ou besoins en insuline très élevés, grossesse, allergie à l'insuline.
- D'autres situations médicales doivent faire discuter la mise en place d'une pompe à injection sous-cutanée d'insuline : le recours à une nutrition entérale ou parentérale chez un diabétique, les diabètes iatrogènes, le diabète lipoatrophique et les situations médicales associant une insulino-pénie à une insulino-résistance importante.

## (2) Contre-indications

- Contre-indications absolues (22) : maladie psychique grave, rétinopathie ischémique sévère rapidement progressive ou rétinopathie proliférative, exposition à des champs magnétiques intenses.
- Contre-indications relatives (22) : mauvaise observance, mauvaise acceptation, mauvaises conditions d'hygiène, handicap sensoriel (visuel notamment) ou moteur important, insuffisance rénale terminale, environnement froid ou de chaleur extrême, plongée sous-marine, pratique de sports extrêmes.

## (3) Résultats de méta-analyses d'essais randomisés

Les méta-analyses des essais cliniques comparant les pompes à infusion sous-cutanée d'insuline aux multi-injections montrent généralement un avantage faible mais significatif du traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline en ce qui concerne l'HbA1c. Les résultats sont plus discordants en ce qui concerne la réduction du risque hypoglycémique du fait de la relative rareté des hypoglycémies sévères. Les résultats sont cependant favorables dans les populations exposées à ce risque (23).

Tableau 1 : Méta-analyses d'essais randomisés comparant le traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline aux multi-injections

Référence	Type d'étude	Durée	Population <sup>a</sup>	HbA1c	Hypoglycémies
Pickup et al 2002 (24)	Méta-analyse de 12 essais randomisés	2 mois et demi à 2 ans	n = 600 DT1	-0,51%	/
Jeitler et al 2008 (25)	22 essais randomisés en groupe parallèle ou en cross-over (17 chez les adultes DT1, 2 chez les adultes DT2, 3 chez les adolescents et enfants DT1)	> 4 semaines	n = 908 adultes DT1, 234 adultes DT2, 74 enfants et adolescents (≥ 4 ans)	* adultes DT1 : -0,4% (6 études) * adultes DT2 : pas de différence * adolescents DT1 : plus faible (2 études 7,2% vs 8,1% et 8,9% vs 9,7% respectivement) * enfants DT1 : pas de données	Hypoglycémies <u>légères</u> : * adultes DT1 : pas de différence * adultes DT2 : pas de différence * adolescents et enfants DT1 : pas de données Hypoglycémies <u>sévères</u> : rareté des événements ne permettant pas de conclure
Pickup et al 2008 (23)	22 essais contrôlés randomisés (n = 6) et avant/après (n = 16) dont 10 chez les enfants et adolescents, et 12 chez les adultes	6 mois à 4 ans	n = 1414 enfants, adolescents et adultes DT1 (2,8 à 50 ans)	Ensemble des études : -0,62% Essais randomisés : -0,21% Études avant/après : -0,72%  Effet fortement lié à l'HbA1C initiale (p < 0,001)	Hypoglycémies <u>sévères</u> : Ensemble des études : -4,2 fois (ratio rate) Essais randomisés : -2,9 fois Études avant/après : -4,3 fois
Misso et al 2010 (26)	23 essais randomisés (7 chez enfants et adolescents, 16 chez adultes)	6 jours à 4 ans	n = 976 enfants, adolescents et adultes DT1	-0,3%	Hypoglycémies <u>sévères</u> réduites Hypoglycémies <u>non sévères</u> : pas de différence
Yeh et al 2012 (27)	19 essais contrôlés randomisés (7 chez enfants et adolescents DT1, 8 chez adultes DT1, 4 chez adultes DT2)	12 semaines à 52 semaines	/	* enfants et adolescents : pas de différence (niveaux de preuve modéré) * adultes DT1 : -0,3% (niveau de preuve faible) <sup>b</sup> * adultes DT2 : pas de différence	Hypoglycémies <u>sévères</u> : pas de différence significative dans l'ensemble des études (niveaux de preuve faible)
Pala et al 2019 (28)	Tous les essais cliniques randomisés chez le DT1 comparant CSII vs MDI durant ≥ 12 semaines			Réduction significative indépendamment de l'utilisation d'insuline humaine ou d'analogues à action rapide -0,29% dans les essais avec analogues à action rapide ; -1,93% dans les essais avec insuline humaine régulière	Hypoglycémie <u>sévère</u> : pas de réduction significative

DT1 : diabétiques de type 1 ; DT2 : diabétiques de type 2 ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; MDI : Multiple Daily Injection  
<sup>a</sup> nombre de participants, âge, type de diabète  
<sup>b</sup> mais une étude a fortement influencé les résultats (étude dans laquelle les participants avaient des taux d'HbA1C à l'inclusion plus élevés à 9,3% (vs 7,7-8,2%)  
/ : données non disponibles

#### (4) Pompe implantable

A la fin des années 1980, est apparu un système implantable utilisant la perfusion intrapéritonéale d'insuline. Ce dispositif, implantée de façon chirurgicale, est composé d'un cathéter inséré dans la cavité péritonéale et d'une pompe délivrant de l'insuline placée dans la paroi abdominale. Les débits de base et les différents bolus sont programmés grâce à une télécommande externe.

Chez une personne non diabétique, lorsque la glycémie s'élève, l'insuline est sécrétée par les cellules bêta du pancréas dans le système porte puis acheminée directement vers le foie. Ce premier passage hépatique permet de moduler la délivrance de l'insuline dans la circulation systémique périphérique afin d'éviter les carences et les excès d'insuline.

L'insuline injectée par voie péritonéale est, pour la grande majorité, rapidement absorbée par les vaisseaux du système porte puis acheminée vers le foie, permettant de se rapprocher au plus près de la physiologie normale de l'insuline, à la différence de la voie sous-cutanée qui entraîne une absorption de l'insuline dans la circulation périphérique sans premier passage hépatique. L'absorption hépatique plus élevée de l'insuline par voie péritonéale atténue les concentrations plasmatiques périphériques d'insuline par rapport à la voie sous-cutanée (29).

La voie péritonéale présente ainsi des avantages notables en termes de propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport à la voie sous-cutanée. Ce dispositif a permis d'améliorer le contrôle glycémique notamment en diminuant l'incidence des hypoglycémies sévères et la variabilité du glucose (diminution de l'ampleur et de la durée du pic post-prandial) :

- Une étude multicentrique réalisée en France auprès de 224 patients a montré sous pompe implantable une réduction significative de l'incidence des hypoglycémies sévères (2,5/100 vs 15,2/100 patients-années,  $p < 0,001$ ), une amélioration de l'HbA1c (passée de 7,4% à 6,8%,  $p < 0,001$ ), et une réduction des fluctuations glycémiques (écart type de la glycémie passée de 3,8 mmol/l à 3,3 mmol/l,  $p < 0,001$ ) à 6 mois (30).
- La réduction de l'incidence des hypoglycémies sévères a également été démontrée dans un essai croisé randomisé réalisé auprès de 60 patients présentant des hypoglycémies fréquentes

et/ou une HbA1c > 7% : réduction d'environ 50% (34,8 évènements/100 patients-années, vs 86,1, p = 0,013) associée à une amélioration de la qualité de vie (31).

- Deux autres études ont montré respectivement une réduction du coefficient de variation de 4,9% (32) et une amélioration de l'HbA1c de 0,76% (8,6% à 7,5%, p = 0,03) (33).

L'efficacité des pompes à insuline implantables au long cours a été démontrée chez 181 patients souffrant de diabète de type 1 mal contrôlé par un traitement intensif par voie sous-cutanée : le taux d'HbA1c est passé de 7,9% à 7,6% après un an (p < 0,01) et est resté entre 7,5 et 7,6% jusqu'à 5 ans (34).

L'utilisation de ce système expose néanmoins le patient aux risques d'infection de la poche de pompe et d'obstruction du cathéter (pouvant nécessiter une nouvelle intervention chirurgicale), et aux problèmes d'agrégation de l'insuline et de production d'anticorps anti-insuline (à l'origine d'hyperglycémies post-prandiales et d'hypoglycémies nocturnes).

En 2019, la société Medtronic a décidé d'arrêter progressivement la production des pompes implantables. Une reprise de cette commercialisation est attendue prochainement. Une autre société développe une pompe à insuline implantable dont le cathéter intrapéritonéal est muni de capteurs de glucose, dans l'objectif de réaliser une boucle fermée intrapéritonéale.

#### b) Surveillance glycémique

L'une des premières méthodes de surveillance glycémique consistait à mettre un comprimé réactif dans une éprouvette contenant un mélange d'urine et d'eau. Selon la couleur du résultat, il était alors possible d'estimer si la glycémie était trop élevée. Cette technique ne permettait cependant pas de faire la différence entre un taux de sucre normal ou bas, limitant l'interprétation (35).

Le premier auto-piqueur est apparu en 1964, suivi en 1965 des premières bandelettes réactives, et les premiers lecteurs de glycémie sont quant à eux apparus en 1969. Une mesure directe de la glycémie en prélevant une goutte de sang au bout du doigt, déposée sur une bandelette, a alors été possible (9,35).

Ames  
Reflectance  
Meter



Figure 7 tirée de l'article Kovatchev et al (9) : Ames Reflectance Meter

La mesure de l'HbA1c a été mise au point dans les années 1970. Elle reflète l'équilibre glycémique des 3 derniers mois (35).

Il faudra attendre les années 2000 pour que des capteurs de glucose sous-cutanés mesurant le glucose interstitiel de manière fiable deviennent disponibles. Les premières générations de capteurs étaient en effet limitées par une faible précision avec des écarts entre la mesure du capteur et le glucose plasmatique, pouvant conduire à des décisions thérapeutiques incorrectes (35).

Ces dispositifs mesurant la concentration de glucose dans le secteur interstitiel, compartiment différent du sang, il est possible d'obtenir des valeurs nettement différentes dans certaines conditions de changement rapide de glycémie (tels que les repas ou lors de la correction d'une hypoglycémie). Le décalage temporel existe en raison du transport du glucose du sang vers le secteur interstitiel et du temps de traitement du capteur. Pour tenir compte de ce décalage, ces appareils réévaluent la concentration de glucose régulièrement et certains nécessitent des calibrations avec des glycémies capillaires (9,18).

Plusieurs types de dispositifs existent, et sont utilisés en substitution de l'autosurveillance glycémique avec ou sans besoin de calibration complémentaire. Ils permettent d'obtenir instantanément la valeur de glucose associée à une flèche de tendance de celle-ci. La durée du capteur varie entre 6 jours et 14 jours.

D'autres informations sont disponibles telles que le temps dans la cible (TIR, généralement compris entre 70 et 180 mg/dl), les temps en-dessous (TBR < 70 g/dl) et au-dessus (TAR > 180 mg/dl) de la cible, le GMI (indicateur de gestion de glucose calculé sur la base de la concentration de glucose moyenne du capteur en fonction de la période choisie qui doit être

d'au moins 14 jours), le coefficient de variation (mesurant la variabilité glycémique intra-journalière à court-terme) et le pourcentage d'activité du capteur de mesure continue du glucose sur 24h.

i) Le système flash d'autosurveillance du glucose : Freestyle Libre

Ce système (36), remboursé depuis juin 2017, est composé d'un capteur sous-cutané (constitué d'une électrode et d'un transmetteur) et d'un lecteur, et nécessite au patient de scanner le capteur avec le lecteur afin d'obtenir la valeur de glucose actuelle, la flèche de tendance du glucose avec la vitesse d'évolution et l'historique des 8 dernières heures. Le lecteur permet également la mesure de la glycémie et de la cétonémie capillaire.

Le capteur mesure le taux de glucose toutes les minutes et produit une valeur moyenne toutes les 15 minutes. Il ne nécessite pas de calibration, peut être porté 14 jours maximum et a une période d'initialisation de 60 min après la pose. Il dispose également d'une mémoire tampon de 8h, d'où la nécessité que le patient scanne le capteur au minimum toutes les 8h.

Les indications retenues de ce type de capteur sont : diabétiques de type 1 ou de type 2  $\geq 4$  ans, traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 3$  par jour).

Le Freestyle Libre 2 (37), remboursé depuis juin 2021, est une évolution du système Freestyle Libre avec l'ajout d'un système d'alarme en temps réel optionnel (alarme en cas de taux de glucose bas ou élevé, ou en cas de perte de signal).



Figure 8 tirée de l'article de Krakauer et al (38) : Freestyle libre

ii) Le système de mesure continue du glucose, appelé « CGM »

Ces dispositifs fournissent des données de glucose en temps réel (24h/24h, sans nécessité pour le patient de scanner le capteur) telles que le niveau de glucose actuel, les flèches de tendance associées à la vitesse de variation, et sont composés d'un capteur de glucose sous-cutané, d'un transmetteur et d'un récepteur ou d'un smartphone. Des alarmes de seuil d'hypo ou d'hyperglycémie, ou des alertes de prédiction (avant d'atteindre ces seuils) sont disponibles.

2 types de CGM sont actuellement utilisés :

(1) Capteur DEXCOM G6

Ce capteur (39), remboursé depuis décembre 2020, fait suite aux capteurs DEXCOM G4 et G5. Il permet une durée d'utilisation de 10 jours, nécessite une période d'initialisation de 2h à la pose, mais ne nécessite pas de calibration (calibration optionnelle). Il fait partie de la classe des CGM interopérables car il peut être couplé avec plusieurs types de pompes utilisées en boucle fermée.

Son champ de remboursement, défini par la HAS (39), est restreint aux patients diabétiques de type 1  $\geq$  2 ans :

- Dont l'équilibre glycémique est insuffisant ( $HbA1c \geq 8\%$ ) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4$  par jour)
- Ou ayant présenté des hypoglycémies sévères dans les 12 mois précédents
- Ou nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants).



Figure 9 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Dexcom G6

## (2) Capteur Guardian Sensor 3

Ce capteur, dont la durée de vie est de 7 jours, nécessite un minimum de 2 calibrations par jour (à réaliser lorsque la glycémie est stable de préférence). Il s'utilise uniquement en boucle fermée en association à la pompe Minimed 780G de la société Medtronic (41).

Ses indications et son champ de remboursement correspondent à celui du système Minimed 780G en boucle fermée hybride : patients diabétiques de type 1  $\geq$  7 ans, sous pompe à infusion sous-cutanée d'insuline  $\geq$  6 mois

- Dont les objectifs métaboliques ne sont pas atteints ( $HbA1c$  et/ou temps dans la cible et/ou temps en hypoglycémie et/ou temps en hyperglycémie), malgré un traitement optimisé par pompe à insuline associée à une mesure en continu du glucose ( $\geq 4/j$ ),
- ET/OU les patients diabétiques de type 1 dont la qualité de vie (du patient et/ou de son entourage) est altérée par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou par la charge mentale liée au diabète.

Pour rappel, les objectifs métaboliques à atteindre pour une adulte diabétique de type 1 sont : HbA1C < 7%, TIR (70-180 mg/dl) > 70%, TBR (< 70 mg/dl) < 4%, TAR (> 180 mg/dl) < 25%, GMI < 7%, CV ≤ 36% (42,43).

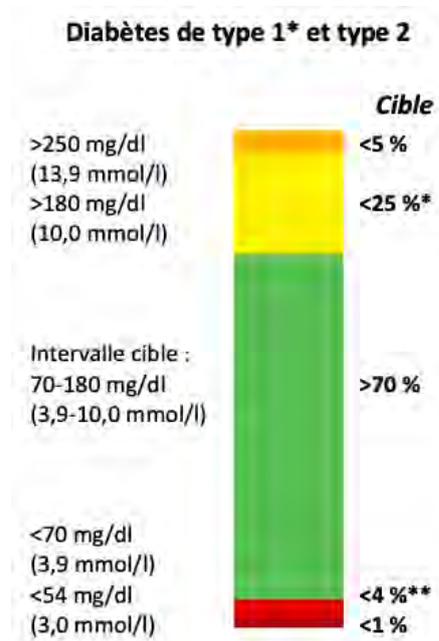


Figure 10 tirée de l'article Battelino et al (44) : Objectifs métaboliques recommandés par le consensus international

Le capteur Guardian Sensor 4 qui ne nécessite pas de calibration obligatoire vient d'obtenir son remboursement et remplace désormais le Guardian Sensor 3.

### (3) Holvers glycémiques

Les holvers glycémiques sont utilisés par les professionnels et permettent une mesure continue du glucose avec étude rétrospective des données glycémiques. Ces systèmes sont utilisés pour identifier les variations glycémiques (difficilement visibles avec les tests standards de l'HbA1c et des glycémies capillaires) en vue d'un ajustement thérapeutique chez les diabétiques de type 1 et de type 2 présentant ou suspectés d'hypoglycémies sévères ou récurrentes, ou non contrôlées (HbA1c non à l'objectif) (45).

### iii) Résultats d'études

Plusieurs études ont montré que les systèmes flashes d'autosurveillance glycémique (Freestyle Libre) et de mesure continue de glucose (CGM) permettent d'améliorer le contrôle de la glycémie avec notamment une réduction des évènements hypoglycémiques.

Tableau 2 : Étude et méta-analyses comparant les capteurs de glucose sous-cutanés à l'autosurveillance glycémique

Référence	Type d'étude	Intervention	Durée	Population <sup>a</sup>	HbA1c/TIR	TBR/Hypoglycémies
Pickup et al 2011 (46)	Méta-analyse de 6 essais contrôlés randomisés, en groupe parallèle	RT-CGM	13 semaines à 26 semaines	n = 892 DT1	HbA1c : -0,3% Effet d'autant plus important que l'HbA1C initiale est élevée (jusqu'à -0,9% si HbA1c à 10%) et que l'utilisation du capteur est fréquente	-23% d'exposition médiane à l'hypoglycémie
Yeh et al 2012 (27)	Méta-analyse de 10 essais contrôlés randomisés	RT-CGM	12 semaines à 52 semaines	Enfants (≥ 8 ans) et adultes DT1	HbA1c : -0,26% <sup>c</sup>	TBR et hypoglycémies sévères : pas de différence
Bolinder et al 2016 (47)	Étude contrôlée randomisée, en groupe parallèle	FSL	6 mois	n = 239 adultes DT1 (≥ 18 ans) HbA1c ≤ 7,5%	HbA1c : pas de différence significative	TBR : -1h24 <sup>c</sup> soit -38% 1,32 évènements < 70 mg/dl par jour (vs 1,69, soit -25,8%) <sup>c</sup>
Benkhadra et al 2017 (48)	Méta-analyse de 11 essais contrôlés randomisés	RT-CGM	/	/	HbA1c : -0,27%	Pas de différence significative
Castellana et al 2020 (49)	Méta-analyse de 12 essais (3 essais contrôlés randomisés, 5 cohortes prospectives et 3 rétrospectives) dont 6 comparatifs	FSL	8 à 56 semaines	n = 2173 enfants, adolescents et adultes DT1 (n = 1785), DT2 (n = 325), DT2 ou autre diabète insulino-dépendant (n = 63)	HbA1c : -0,26% (p = 0,002) Corrélation avec le niveau d'HbA1c initiale (-0,4% pour chaque 1,0% d'HbA1c > 7,2%) Essais comparatifs : pas de différence significative (-0,20%, p = 0,09)	TBR : -0,60 h/j (p = 0,04)
Maiorino et al 2020 (50)	Méta-analyse de 15 essais randomisés (5 chez les enfants et adultes, 1 chez les femmes enceintes, 9 chez les adultes)	10 essais RT-CGM 3 essais FSL 2 essais SAP	12 à 36 semaines	n = 2461 enfants et adultes DT1 et DT2 (11,4 à 67 ans)  HbA1C de base 7,8%	* ensemble des essais : HbA1c -0,17% (p = 0,003) et TIR +70,7min <sup>c</sup> * essais RT-CGM : HbA1c -0,23% <sup>c</sup> et TIR + 83,5min <sup>c</sup> * essais FSL : pas de différence en terme d'HbA1c (p = 0,86) et TIR + 53,9min <sup>c</sup> * essais SAP : pas de différence en terme d'HbA1c (p = 0,54)	TBR : * ensemble des essais : -27,2min <sup>c</sup> * essais RT-CGM : -15,8min (p = 0,002) * essais FSL : -56,3 min (p = 0,001),

Dicembrini et al 2021 (51)	Méta-analyse d'essais randomisés	RT-CGM ou FSL	≥ 12 semaines	DT1	HbA1c : * RT-CGM vs ASG : -0,24% * FSL vs ASG : pas de différence	* RT-CGM vs ASG : diminution significative des hypoglycémies sévères * FSL vs ASG : diminution significative des hypoglycémies légères
Wang et al 2022 (52)	Méta-analyse de 15 essais (10 contrôlés randomisés et 5 croisés)	RT-CGM ou FSL	8 à 48 semaines	N = 2071 adolescents et adultes DT1	HbA1c -2,69mmol/mol <sup>c</sup>	Hypoglycémies sévères : diminution incidence avec RR <sup>b</sup> à 0,52 (p = 0,001)
Elbalschy et al 2022 (53)	Méta-analyse de 22 essais contrôlés randomisés	RT-CGM (20 essais) ou FSL (2 essais)	8 à 28 semaines	N = 2847 enfants, adolescents et adultes DT1 (7,5-50 ans)	HbA1c : * Essais avec RT-CGM : -0,22% * Essais FSL : pas de différence TIR : +5,4% pour l'ensemble des essais	TBR : -1,77% pour l'ensemble des essais
Teo et al 2022 (54)	Méta-analyse de 22 essais contrôlés randomisés (15 en cross-over, 7 en groupe parallèle)	RT-CGM (18 essais), FSL (2 essais), CGM professionnel (2 essais)	4 semaines à > 24 semaines	N = 2188 enfants, adolescents et adultes DT1	HbA1C : -0,23% <sup>c</sup> pour l'ensemble des essais -0,43% si HbA1c initiale > 8% ; pas de différence si HbA1c ≤ 8% (p = 0,54)	Hypoglycémies sévères : pas de différence (RR = 0,61, p = 0,13)

DT1 : diabétiques de type 1 ; DT2 : diabétiques de type 2 ; RT-CGM : Real-Time Continuous Glucose Monitoring ; CGM : Continuous Glucose Monitoring ; ASG : autosurveillance glycémique ; FSL : FreeStyle Libre ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; TAR : Time Above Range ; CV : Coefficient of variation ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy

<sup>a</sup> nombre de participants, âge, type de diabète

<sup>b</sup> Risk ratio

<sup>c</sup> p < 0,001

/ : données non disponibles

### 3) Limites des traitements actuels

Selon l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) publiée en 1993 (3) et l'étude de suivi EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (4,5), l'insulinothérapie intensive (par rapport au traitement conventionnel), en permettant de se rapprocher d'une quasi-normoglycémie, réduit le développement et la progression de la rétinopathie (de 76% et 54% respectivement), le développement de la néphropathie (de 39% pour la microalbuminurie et de 54% pour l'albuminurie), de la neuropathie (de 60%), et les maladies cardio-vasculaires dans le diabète de type 1 (3,5).

Malgré des évolutions notables dans le traitement du diabète de type 1, le maintien d'un bon contrôle glycémique sans hypoglycémie reste un défi quotidien. Dans l'étude DCCT (3), le principal effet indésirable associé au traitement intensif était en effet une majoration de 2 à 3 fois du nombre d'hypoglycémies sévères.

L'objectif glycémique, et donc le degré d'intensification de l'insulinothérapie, est à personnaliser en fonction de chaque patient, en essayant de trouver un compromis entre les bénéfices d'un contrôle glycémique strict (prévention ou retard des complications microvasculaires) et les risques induits par l'hypoglycémie iatrogène (morbidité et mortalité, avec des conséquences immédiates délétères mais aussi à long terme) (55).

Au total, selon le registre américain T1D Exchange Clinic, seulement 21% des adultes diabétiques de type 1 ont atteint l'objectif d'HbA1c < 7% (56).

#### a) HbA1c

L'HbA1c est reconnue comme l'indicateur de référence pour évaluer le risque de complications à long terme du diabète de type 1. Elle n'est néanmoins que le reflet de l'équilibre glycémique global sur les 3 derniers mois (ou ce que l'on appelle la variabilité à long terme) et ne donne pas d'informations sur les fluctuations glycémiques quotidiennes, sous forme d'hyperglycémie et d'hypoglycémie, tant dans leur fréquence que dans leur gravité (42).

Certaines conditions telles que l'anémie, les hémoglobinopathies, la carence en fer et la grossesse peuvent également altérer la valeur de l'HbA1c en la surestimant ou en la sous-estimant (42).

## b) Surveillance par glycémie capillaire

L'autosurveillance par glycémie capillaire, bien qu'elle ait démontré une amélioration du contrôle glycémique, est limitée par le nombre de valeurs disponibles (dépendant de la volonté et de la capacité du patient de s'autosurveiller) et ne fournit pas d'indication sur la tendance glycémique.

## c) Insulinothérapie en boucle ouverte

L'apparition d'analogues de l'insuline et de l'insulinothérapie en boucle ouverte par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline et capteurs de glucose sous-cutanés, a permis une avancée majeure dans la surveillance et le traitement du DT1.

En effet, l'insulinothérapie par pompe à insuline permet une administration d'insuline plus flexible que les multi-injections aux stylos, en délivrant un débit de base programmé de manière continue, couvrant les besoins vitaux, associés à des bolus à chaque repas (réalisés par le patient).

Les capteurs de glucose, quant à eux, permettent un contrôle plus régulier de la concentration de glucose (à la différence des lecteurs de glycémie capillaire) avec des informations instantanées (le chiffre glycémique avec les flèches de tendance et la vitesse de variation) et permettent d'observer les excursions glycémiques aiguës intra- et inter-journalières, leur ampleur et leur fréquence (à la différence de l'HbA1c). Une évaluation de la variabilité du glucose est alors possible (42). Plusieurs types de systèmes existent (comme décrit ci-dessus) : les systèmes flashes d'autosurveillance du glucose (Freestyle Libre) et les systèmes de mesure en continu du glucose (CGM).

**L'utilisation de capteurs d'autosurveillance glycémique et la mesure de l'HbA1c doivent être considérées comme complémentaires, permettant ainsi l'optimisation du suivi glycémique du patient.**

La principale limite de ces capteurs est le retard dans l'enregistrement des changements de glycémie dans des situations dynamiques (comme décrit plus haut).

Des plages cibles ont été définies afin de limiter les complications de l'hyperglycémie chronique et de limiter les risques hypoglycémiques : temps dans la cible (TIR 70 et 180 mg/dl)

> 70%, temps en dessous de la cible (TBR < 70 mg/dl) < 4%, temps au-dessus de la cible (TAR > 180 mg/dl) < 25% (42).

Une étude a notamment retrouvé que le risque de développer une rétinopathie et une microalbuminurie augmente respectivement de 64% et 40% pour chaque 10 points de pourcentage de temps dans la cible 70-180 mg/dl en moins (59).

Un certain nombre d'études a montré que l'utilisation d'une pompe à infusion sous-cutanée d'insuline associée à un capteur de surveillance glycémique (encore appelé insulinothérapie en boucle ouverte) permet une amélioration de l'HbA1c (par la diminution de l'hyperglycémie chronique) et une réduction des hypoglycémies (60,61).

Tableau 3 : Études et méta-analyse d'essai contrôlés randomisés comparant le traitement par pompe sous-cutanée d'insuline associée à une mesure continue du glucose au traitement conventionnel

Référence	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population <sup>a</sup>	HbA1c <sup>b</sup> /TIR	TBR/Hypoglycémies
Bergenstal et al 2010 (61)	Essai STAR 3 <sup>c</sup> : randomisé, en groupe parallèle	MDI	12 mois	n = 443 enfants, adolescents et adultes DT1 (7-70 ans)	HbA1c : -0,6% <sup>d</sup> HbA1c ≤ 7% chez 27% des patients (vs 10%) <sup>d</sup>	Hypoglycémies sévères : pas de différence significative (p = 0,58)
Bergenstal et al 2011 (62)	Phase de continuation essai STAR 3 <sup>c</sup>	Traitement par SAP mis en place chez les patients anciennement sous MDI (groupe croisé), et poursuite du traitement SAP chez les autres	Groupe croisé : 6 mois de SAP Groupe SAP : 18 mois	n = 420 enfants, adolescents et adultes DT1 (7-70 ans)	Groupe SAP : amélioration de l'HbA1c maintenue jusqu'à 18 mois (7,5%, pas de différence significative)  Groupe croisé : diminution HbA1c à 7,6% à 3 mois et à 6 mois <sup>d</sup> . Diminution significative enfants et adultes.	
Hermanides et al 2011 (63)	Essai randomisé contrôlé	MDI	6 mois	n = 83 adultes DT1 (18-65ans)	HbA1c : -1,22% <sup>d</sup> HbA1c < 7% chez 34% des patients (vs 0% groupe MDI) <sup>d</sup>	TBR : pas de différence significative (p = 0,96)
Battelino et al 2012 (60)	Essai randomisé en cross-over	CSII sans CGM	6 mois	n = 153 enfants et adultes DT1 (6-70 ans)	HbA1c -0,43% <sup>d</sup> TIR 65% (vs 57%) <sup>d</sup>	TBR : 1,7% soit 19 min/j (vs 2,6% soit 31 min/j, p = 0,009) Hypoglycémies sévères : pas de différence significative (p = 0,40)
Yeh et al 2012 (27)	Méta-analyse de 4 essais randomisée contrôlées	MDI + ASG	12 semaines à 52 semaines	Enfants (≥ 8 ans) et adultes DT1	HbA1c : -0,68% <sup>d</sup>	Hypoglycémies sévères : pas de preuve suffisante

DT1 : diabétiques de type 1 ; CGM : Continuous Glucose Monitoring ; ASG : autosurveillance glycémique ; FSL : FreeStyle Libre ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; MDI : Multiple Daily Injection

<sup>a</sup> nombre de participants, âge, type de diabète  
<sup>b</sup> HbA1c initiale entre 7,4% et 8,6%  
<sup>c</sup> Etude STAR : sensor augmented pump therapy for A1c Reduction  
<sup>d</sup> p < 0,001

Il faut cependant souligner que **l'insulinothérapie en boucle ouverte n'est pas un système autonome**, nécessitant l'intervention périodique du médecin et quotidienne du patient afin d'adapter les débits des base programmés, de déclarer les bolus ou les quantités de glucides des repas, et l'activité physique.

d) Fonctions arrêt en hypoglycémie ou arrêt avant hypoglycémie

L'apparition dans les années 2010 du mode arrêt en hypoglycémie, puis quelques années plus tard du mode arrêt avant hypoglycémie, a été un outil supplémentaire afin de limiter le risque d'hypoglycémie. Le premier mode permet de suspendre l'administration d'insuline pendant un maximum de 2h lorsque la glycémie du capteur passe en-dessous d'un seuil prédéfini, tandis que le deuxième permet de suspendre l'administration d'insuline avant l'hypoglycémie (de manière prédictive), tous deux grâce à des algorithmes de contrôle.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont démontré une diminution de l'incidence des hypoglycémies avec ces systèmes (64).

Tableau 4 : Essais contrôlés randomisés comparatifs du traitement par insulinothérapie en boucle ouverte avec fonction arrêt en hypoglycémie ou arrêt avant hypoglycémie

Référence	Système	Type d'étude	Intervention	Comparateur	Durée	Population	TBR / Hypoglycémies
Ly et al 2013 (65)	Medtronic : pompe Minimed 530G + capteur Enlite	Randomisée, en groupe parallèle	SAP LGM	CSII	6 mois	n = 95 enfants, adolescents et adultes (4-50 ans)	Hypoglycémies modérées à sévères : 9,5 événements pour 100 mois-patients (vs 34,2/100)
Bergental et al 2013 (66)	Medtronic : pompe Minimed 530G + capteur Enlite	Randomisée, en groupe parallèle	SAP LGM	SAP	3 mois	n = 247 adolescents et adultes (16-70 ans)	Hypoglycémies nocturnes : 1,5 évènements par patient par semaine (vs 2,2) <sup>b</sup> , soit -31,8%
Maahs et al 2014 (67)	Medtronic : pompe Minimed 640G + capteur Enlite	Randomisée (chaque nuit)	SAP PLGM	SAP	42 nuits	n = 45 adolescents et adultes (14-45 ans)	Valeurs de glucose $\leq$ 60 mg/dl : 21% des nuits (vs 33%) <sup>b</sup>
Buckingham et al 2015 (68)	Medtronic : pompe Minimed 640G + capteur Enlite	Randomisée, en cross-over	SAP PLGM	SAP	3 semaines	n = 81 enfants et adolescents (4-14 ans)	TBR (< 70 mg/dl) : * 11-14 ans : 4,6% (vs 10,1%) <sup>b</sup> * 4-10 ans : 3,1% vs 6,2% <sup>b</sup>
Battelino et al 2017 (69)	Medtronic : pompe Minimed 640G + capteur Enlite	Randomisée, en groupe parallèle	SAP PLGM	SAP	14 jours	n = 100 enfants et adolescents (8-18 ans)	En moyenne 4,4 évènements hypoglycémiques < 65 mg/dl par patient sur 14 jours (vs 7,4, p = 0,008)
Abraham et al 2018 (70)	Medtronic : pompe Minimed 640G + capteur Enlite	Randomisée, en groupe parallèle	SAP PLGM	SAP	6 mois	n = 154 enfants et adolescents (8-20 ans)	TBR (< 63 mg/dl) : 1,5% (vs 2,6%) <sup>b</sup> TBR (< 54 mg/dl) : 0,6% (vs 1,2%) <sup>b</sup>
Forlenza et al 2018 (71)	Tandem : système Basal-IQ avec pompe t : slim + capteur Dexcom G5	Randomisée, en cross-over	SAP PLGM	SAP	6 semaines	n = 103 enfants, adolescents et adultes (6-72 ans)	TBR (<70 mg/dl) : -0,8% (2,6% vs 3,2%) <sup>b</sup> TIR (70-180 mg/dl) : +2% (65% vs 63%) <sup>b</sup>
Bosi et al 2019 (72)	Medtronic : pompe Minimed 640G + capteur Guardian Sensor 3	Randomisée, en groupe parallèle	SAP PLGM	CSII	6 mois	n = 153 adultes (24-75 ans)	TBR (< 70 mg/dl) : 4,0% (vs 8,4%) <sup>b</sup> TBR (< 54 mg/dl) : 0,9% (vs 3,6%) <sup>b</sup> 1,1 évènements hypoglycémiques < 55 mg/dl par patient par semaine (vs 4,1, soit -2,9%) <sup>b</sup>
TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; LGM : Low Glucose Management ; PLGM : Predictive Low Glucose Management ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; <sup>a</sup> nombre de participants, âge <sup>b</sup> p < 0,001 / : données non disponibles							

Une méta-analyse datant de 2019 (73), regroupant 4 essais croisés randomisés réalisés en ambulatoire (n = 10 735 patients), a aussi comparé les taux d'événements hypoglycémiques pendant les périodes nocturnes entre les groupes SAP (Sensor-Augmented insulin Pump therapy) avec PLGM (Predictive Low Glucose Management) et sans PLGM : la proportion de nuit avec un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie était de 19,6 % pour le groupe SAP PLGM et 27,8 % pour le groupe non-PLGM (différence de risque de -0,088).

**Malgré toutes ces évolutions technologiques, les objectifs glycémiques restent difficilement atteignables par les patients et souvent au prix d'un investissement important pouvant altérer la qualité de vie.**

Cela est en partie expliqué par des besoins en insuline variant considérablement d'un individu à un autre, mais également chez un même individu au cours de la journée et d'un jour à l'autre.

Les dispositifs d'arrêt avant hypoglycémie ont ainsi été un premier pas vers les systèmes de pancréas artificiel, qui se sont progressivement développés.

#### **4) Boucle fermée hybride**

Grâce aux évolutions passées avec l'apparition des pompes à insuline sous-cutanée, associées aux capteurs de mesure continue du glucose, il paraît envisageable de développer un système de boucle fermée avec un contrôle en continu de la concentration de glucose (toutes les 5 minutes) et des injections d'insuline calculées via un algorithme pour assurer la meilleure régulation glycémique possible.

##### a) Définition

L'insulinothérapie en boucle fermée hybride (ou également appelé « pancréas artificiel »), apparaît comme un véritable traitement émergent. Ce système diffère de la thérapie conventionnelle par pompe car il associe une pompe à insuline (dispositif de perfusion d'insuline), une surveillance continue du glucose (capteur de glucose en temps réel) et un algorithme de contrôle permettant de gérer automatiquement l'administration de

l'insuline en fonction des glycémies actuelles et prédites par le capteur afin de maintenir la glycémie dans une plage cible.

Cela permet finalement une autonomisation et une personnalisation du traitement du diabète de type 1 en se rapprochant au plus près des besoins individuels du patient qui varient considérablement au cours d'une même journée et d'un jour à l'autre, en lien avec différents facteurs tels que l'activité physique, l'apport alimentaire, ...

Le capteur analyse les glycémies toutes les 5 minutes et transmet cette information via un transmetteur à la pompe qui est reliée à un algorithme (présent dans la pompe ou dans un terminal dédié). Une adaptation de la délivrance de l'insuline par la pompe sera alors réalisée automatiquement afin de minimiser les excursions glycémiques : si la glycémie prédite par le capteur (ou le niveau de glucose actuel) dépasse le seuil défini, une augmentation du débit de base sera initialement réalisée, parfois associée à l'injection de micros-bolus de correction automatique. Dans le cas contraire, si la glycémie prédite par le capteur (ou le niveau de glucose actuel) est inférieure au seuil, le débit de base sera diminué ou interrompu. A noter que cette dernière fonction existait déjà grâce aux modes arrêt avant hypoglycémie ou arrêt hypoglycémie, disponibles avec certains systèmes depuis les années 2000.

La « boucle fermée » est donc une réelle innovation technologique par rapport à la « boucle ouverte », en visant à améliorer le contrôle glycémique tout en réduisant le fardeau de l'hypoglycémie et de l'autogestion du diabète.

Cependant, pour le moment, l'automatisation des systèmes de boucle fermée reste encore partielle (systèmes dits « hybrides »), avec nécessité d'intervention du patient dans certaines situations de variations rapides de la glycémie (au moment des repas ou lors d'une activité physique) et lors de la demande de calibration par le système.

En effet, la première étude de boucle fermée complètement automatisée (sans déclaration des repas) qui a été menée par MINIMED (pompe à infusion sous-cutanée associé à un capteur de glucose et un algorithme PID) (74) s'est avérée efficace pour les périodes extra-prandiales, mais n'a pas été aussi efficace pour répondre aux besoins en insuline au cours des repas. L'augmentation rapide de la glycémie postprandiale est difficile à éviter en raison des retards inévitables dans la détection du glucose sous-cutané (en raison du temps de transport du glucose du sang vers le milieu interstitiel et du temps de traitement du capteur) et dans

l'action de l'insuline (en raison de l'absorption variable et relativement lente des analogues de l'insuline à action rapide actuellement), pouvant être à l'origine d'hypoglycémies secondaires (18,75).

La taille et le nombre d'appareils nécessaires, les problèmes de connectivité et d'étalonnage des capteurs soulignent d'autres limites inhérentes au système.

#### b) Algorithmes de contrôle

Trois principaux types d'algorithmes de contrôle en boucle fermée sont utilisés aujourd'hui : les algorithmes de type proportionnel-intégral-dérivé (PID), les algorithmes de type « Model Predictive Control » (MPC) et les algorithmes de logique floue (Fuzzy Logic) (40,64,76).

##### i) PID

Dans les premiers systèmes d'insulinothérapie automatisée (intra-veineux et intra-péritonéaux), les algorithmes étaient de type proportionnel-dérivée. Cet algorithme de rétrocontrôle module l'administration d'insuline en fonction de la différence entre la glycémie instantanée et la glycémie cible (composante proportionnelle), et la vitesse de changement du glucose du capteur (composante dérivée).

Cet algorithme a été amélioré pour devenir le contrôle proportionnel-intégral-dérivé (PID) comprenant une composante intégrale correspondant à la zone sous la courbe entre les niveaux de glucose mesurés et cibles. La pompe MINIMED 670G de Medtronic, premier système commercialisé aux Etats-Unis en 2017, en est équipé.

La configuration « Insulin Feedback » (PID-IFB) permettant l'estimation de l'insuline active et modulant le fonctionnement de l'algorithme PID, a par la suite été associée. Elle permet de limiter l'administration maximale d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Ce type d'algorithme est embarqué dans la pompe MINIMED 780G de Medtronic.

Cependant, ces algorithmes, purement réactifs, sont à l'origine de retards inévitables dans la détection du glucose sous-cutané et l'action de l'insuline. Ces retards sont aggravés

par le décalage inhérent de 5 à 15 minutes entre valeurs de glucose dans l'espace interstitiel et vasculaire.

## ii) MPC

L'algorithme type MPC, apparu secondairement et actuellement le plus utilisé, est un algorithme de contrôle fondé sur la prédiction modélisée de l'évolution glycémique prenant en compte le délai de la mesure continue du glucose (lié au temps de transport du glucose du sang vers le milieu interstitiel et au temps de traitement du capteur), le délai de l'effet attendu de l'insuline injectée (en raison du temps nécessaire à l'absorption sous-cutanée) et l'insuline active. Les prédictions sont mises à jour toutes les 5 à 15 minutes.

L'extension modulaire MPC Control-to-Range vise à maintenir la glycémie dans un intervalle (Control-to-Range) en minimisant les hypo- et hyperglycémies.

## iii) Fuzzy Logic

L'algorithme de type Fuzzy Logic (ou logique floue) est fondé sur la réduction des risques hypo- et hyperglycémiques estimés sur la base de l'expérience médicale en appliquant des règles approximatives imitant le raisonnement du diabétologue.

**L'ensemble de ces algorithmes a évolué au fil des années. Les systèmes de boucle fermée sont aujourd'hui équipés d'une imbrication de plusieurs de ces algorithmes, bien qu'un algorithme principal ait été conservé.**

*Tableau 5 : Type d'algorithme principal des dispositifs de boucle fermée*

DBLG1 (société Diabeloop)	MPC
MINIMED 780G (société Medtronic)	PID-IFB
CONTROL-IQ (société Tandem)	MPC
CamAPS (société CamDiab)	MPC
OmniPod 5 (société Insulet, en cours de validation)	MPC

### c) Importance de l'insulinothérapie fonctionnelle

L'automatisation des systèmes en boucle fermée restant encore partielle, ces systèmes nécessitent la déclaration du repas par le patient, généralement de façon quantitative en annonçant la quantité de glucides (ou de façon semi-quantitative dans le système DBLG1 de la société Diabeloop).

Une estimation fiable des glucides est nécessaire, ces systèmes étant moins performants en cas de surestimation ou sous-estimation des glucides.

Le principe de l'insulinothérapie fonctionnelle est de reproduire le fonctionnement physiologique du corps et donc d'adapter les doses d'insuline à la quantité de glucides ingérés au cours d'un repas, afin de limiter les hyper et hypoglycémies post-prandiales, améliorant ainsi l'équilibre du diabète. Le patient diabétique adapte son traitement par insuline à son mode de vie et s'affranchit des contraintes imposées par le diabète de type 1.

Pour ce faire, il évalue la quantité de glucides de son repas de la manière la plus précise possible et, grâce à un ratio (correspondant à un nombre d'unités d'insuline à injecter en fonction du nombre de glucides), calcule la quantité d'insuline nécessaire pour couvrir les glucides du repas. Le ratio s'exprime en unité pour 10 grammes de glucides ou en nombre de grammes de glucides par unité.

En fonction du moment de la journée, la sensibilité à l'insuline varie : il est alors nécessaire de définir un ratio pour chacun des repas de la journée. Ces ratios sont donc propres à chacun et doivent être réévalués régulièrement.

**Au total, l'apprentissage de l'insulinothérapie fonctionnelle est un prérequis indispensable à l'utilisation de la boucle fermée.**

### d) Description des différents dispositifs de boucle fermée hybride

Plusieurs systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée existent à l'heure actuelle. Ils fonctionnent sur le mode hybride et sont mono-hormonaux (40,77).

i) Système MINIMED 780G de Medtronic

Ce dispositif (41) associe la pompe à insuline externe avec tubulure MINIMED 780G hébergeant un algorithme principal de type PID-IFB (technologie SmartGuard), au capteur Guardian Sensor 3 et façon plus récente le capteur Guardian Sensor 4 sans calibration. Il a été approuvé par la FDA et a reçu le marquage CE en 2020. La pompe peut s'utiliser selon deux modes : un mode manuel (permettant d'utiliser la pompe avec ou sans système de mesure continue de glucose et avec ou sans les fonctions arrêt hypoglycémie ou arrêt avant hypoglycémie), et un mode automatique Smartguard (permettant l'ajustement automatique du débit de base plus ou moins associé à des microbolus de correction).

Ce système est une évolution du modèle 670G qui, en mode automatique, contrôlait uniquement l'administration d'insuline basale toutes les 5 minutes (absence de bolus de correction automatique). Le système 670G était également confronté à une adhésion limitée du fait du nombre d'alarmes, des demandes d'étalonnage, et des sorties fréquentes du mode automatique (78).

Le système MINIMED 780G, comporte un algorithme PID amélioré doté de la configuration « Insulin Feedback » permettant l'estimation de l'insuline active et modulant son fonctionnement, associé à l'ajout d'un composant de logique floue. Ce système est doté d'un objectif cible modifiable entre 100 et 120 mg/dl et nécessitait moins d'étalonnages avec le capteur Guardian Sensor 3. Ces étalonnages deviennent encore moins nécessaires avec le capteur Guardian Sensor 4.



Figure 11 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système MINIMED 780G

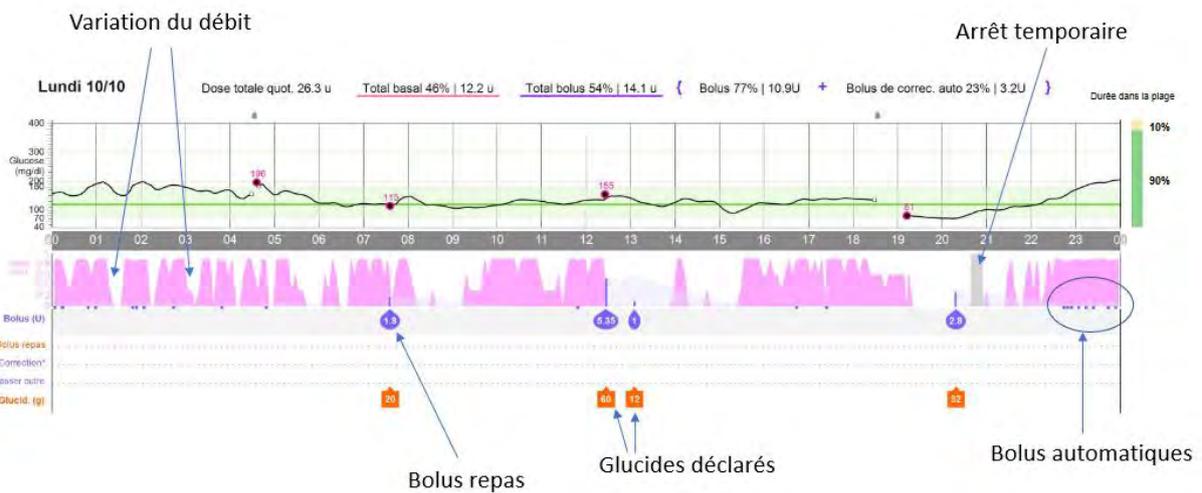


Figure 12 : Courbe glycémique issue de la plateforme de suivi Carelink

## ii) Système CONTROL-IQ de la société Tandem

Ce dispositif (79) associe la pompe à insuline externe avec tubulure TANDEM T:slim hébergeant un algorithme principal type modulaire MPC Control-to-Range (algorithme CONTROL-IQ), au capteur DEXCOM G6. Il a été approuvé par la FDA en octobre 2019 et a reçu le marquage CE en 2019. La pompe peut s'utiliser selon deux modes : un mode manuel et un mode automatique avec la technologie CONTROL-IQ activée (permettant l'ajustement automatique du débit de base plus ou moins associé à des bolus de correction).



Figure 13 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système CONTROL-IQ

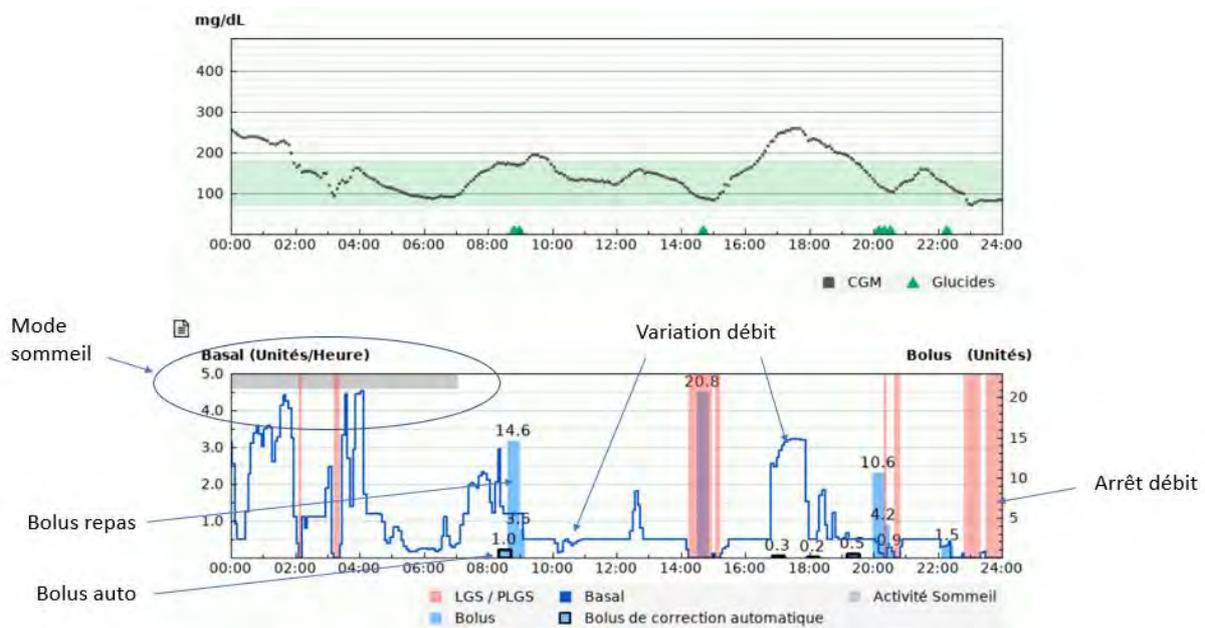


Figure 14 : Courbe glycémique issue de la plateforme de suivi Diasend

### iii) Système DBLG1 de la société Diabeloop

Ce dispositif (80) associe la pompe à insuline externe KALEIDO au capteur DEXCOM G6, avec un terminal hébergeant l'algorithme DBLG1 (non intégré dans la pompe). Il a reçu le marquage CE en novembre 2018.

L'algorithme DBLG1 est complexe, possédant une composante principale de type MPC, associée à un système de sécurité (s'activant en cas de risque hypoglycémique), un système expert (s'activant en cas de différence jugée trop importante entre les taux de glucose prédits et mesurés) et un système « auto-learning » (permettant un auto-apprentissage du système au cours du temps).



Figure 15 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système DBLG1

#### iv) Système CamAPS de la société CamDiab

Il s'agit d'un système interopérable sous la forme d'une application CamAPS FX (disponible sur Android) avec un algorithme principal de type MPC. Ce système a reçu le marquage CE en novembre 2019 ; il est disponible au Royaume-Uni y compris chez les femmes enceintes et les jeunes enfants (dès l'âge d'un an). Il peut s'utiliser avec les pompes Dana RS ou Dana-i et le capteur Dexcom G6, avec une perspective de se connecter à d'autres pompes et dispositifs CGM à l'avenir. Une des caractéristiques du système est l'absence de débit de base avec des bolus prolongés injectés toutes les 8-12 minutes. Les paramètres à entrer sont le poids, la dose quotidienne totale d'insuline et le ratio insuline/glucides. L'objectif glycémique est réglable entre 80 et 200 mg/dl.



Figure 16 tirée de l'article de Ware et Hovorka (40) : Système CamAPS

v) Système OmniPod 5 de la société INSULET

Ce dernier dispositif est en cours d'évaluation et associe la pompe patch OmniPod au capteur DEXCOM G6. L'algorithme principal est de type MPC et réside dans un POD (petit dispositif portable et étanche) qui communique sans fil avec le capteur. Il n'a pas encore reçu le marquage CE.

**Seuls les système Diabeloop DBLG1 et MINIMED 780G ont obtenu le remboursement en France (respectivement en septembre 2021 et avril 2022). Le système CONTROL-IQ n'est pour le moment pas remboursé, mais a obtenu l'avis favorable de la HAS en avril 2022.**

Tableau 6 : Description des dispositifs de boucle fermée

	<b>Diabeloop</b>	<b>Medtronic</b>	<b>Tandem</b>
Capteur	<b>Dexcom G6</b> : durée de 10j, aucune calibration obligatoire	<b>Guardian Sensor 3</b> : durée de 7 jours, calibrations/12h minimum (lecteur Accucheck Guide Link) <b>Guardian Sensor 4</b> : durée de 7 jours, pas de calibrations	<b>Dexcom G6</b> : durée de 10j, aucune calibration obligatoire
Transmetteur	Durée de 3 mois, non rechargeable, bluetooth	<b>Guardian Link 3</b> : durée de 1 an, rechargeable, bluetooth	Durée de 3 mois, non rechargeable, bluetooth
Pompe	<b>Kaleido</b>	<b>MiniMed 780G (Medtronic)</b>	<b>T-slimX2 (Tandem)</b>
Algorithme	<b>Diabeloop Génération 1 (DBLG-1) : non intégré</b> dans la pompe → terminal dédié (smartphone) : MPC (Model Predictive Control)	<b>SmartGuard</b> embarqué dans la pompe : PID-IFB (Proportional Integral Derivative avec Insuline Feedback)	<b>Control IQ</b> embarqué dans la pompe : MPC Control-to-Range (Model Predictive Control)
Plateforme	Yourloops	Carelink Personal	Diasend / Glooko / MyDiabby
Indications	DT1, âge ≥ 18 ans, DTQ d'insuline ≥ 8U/j et ≤ 90U/j	DT1, âge ≥ 7 ans, DTQ d'insuline ≥ 10U/j et ≤ 250U/j	DT1, âge ≥ 6 ans, poids ≥ 25kg et ≤ 140 kg, DTQ d'insuline ≥ 10U/j
Spécificités	AUTO-APPRENANT Aucune période d'initialisation Mode Zen (augmentation temporaire taux glucose cible de 10 à 40 mg/dL, entre 1 à 8h), Mode confidentiel (3h / 1j / 3j, données non transmises au médecin)  Facteurs de réactivité (modulant la vitesse de réponse de l'algorithme) : en normoglycémie (débit basal), en hyperglycémie (bolus de correction), prandiale (bolus repas). Si baisse : ↓ risque hypoglycémique, ↑ glycémie moyenne. Si augmente : ↑ risque hypoglycémique, ↓ glycémie moyenne	AUTO-APPRENANT Gestion par le patient des calibrations <u>Période d'initialisation de 48h minimum en mode manuel</u> (idéalement 7 jours) Mode silence Durée insuline active : 2 à 8h (par défaut 4h)	NON AUTO-APPRENANT Aucune période d'initialisation requise Durée insuline active : 5h (insuline basale + bolus) non modifiable Mode sommeil (plage cible 112,5-120 mg/dl) : aucun bolus de correction
Conditions d'activation	Paramètres obligatoires : <b>poids du patient, dose totale d'insuline quotidienne, quantité moyenne de glucides aux repas, débit basal de sécurité</b>	Historique de minimum 48h à 7 jours de données en mode manuel sous capteur pour démarrer le SmartGuard Paramètres obligatoires : <b>objectif glycémique, ratio insuline/glucides, durée insuline active</b> , débits basaux de référence (mode manuel)	Paramètres obligatoires : <b>poids du patient, dose totale d'insuline quotidienne, profil personnel (débits basaux, facteur de correction, ratio insuline/glucides, glycémie cible, fonction glucides activée)</b>

Objectifs glycémiques	110 mg/dl modifiable entre 100 et 130 mg/dl	100 mg/dl modifiable à 110 ou 120 mg/dl	112,5 – 160 mg/dl non modifiable
Gestion des hyperglycémies	Réactivité en hyperglycémie : modulation automatique du débit basal et bolus de correction automatique si > 180 mg/dl en dehors des repas Seuil hyperglycémie entre 170-200 mg/dL (par défaut 180 mg/dL),	Augmentation automatique du débit de base jusqu'au maximum Si basal max atteint ET glycémie $\geq$ 120 mg/dL : bolus de correction automatique (cible : 120 mg/dL, non modifiable, possible <u>toutes les 5 minutes</u> ) Dose max en 1h : 8% de la dose totale quotidienne en 1h	Augmentation automatique du débit de base jusqu'au maximum Si débit maximal atteint (4-5 fois le débit de base programmé) et glycémie prédite à 30 min > 180 mg/dl : bolus de correction automatique (objectif 110 mg/dL, non modifiable, max 1/h). Dose unitaire : 60% de la dose calculée, 6U au maximum.
Gestion des hypoglycémies	Modulation du débit basal et arrêt en fonction d'un seuil d'anticipation de l'hypoglycémie, et proposition de resucrage +/- Seuil hypoglycémie entre 60-85 mg/dL (par défaut 70 mg/dL)	Adaptation automatique du système toutes les 5 min sur la base d'une prédiction de la glycémie à 30 min afin de respecter l'objectif cible	Diminution du débit basal et arrêt si glycémie prédite à 30 min $\leq$ 70 mg/dl
Gestion des repas	Annonce semi-quantitative de la quantité de glucides (petite, moyenne, grande) ou nombres de glucides Déclaration repas riche en graisse Proposition bolus par le système et validation par le patient. Répartition bolus monophasique ou biphasique	Entrée du nombre de glucides par le patient Proposition du bolus repas par le système et validation par le patient Pas de bolus prolongé	Entrée de la quantité de glucides par le patient Proposition bolus par le système et validation par le patient Bolus étendu possible (15min à max 2h)
Activité physique	Annonce activité physique 1h avant : début, durée, niveau (débutant, intermédiaire, intense) Elévation de la glycémie cible, augmentation du seuil hypoglycémie et proposition précoce de resucrage +/-	Activation objectif temporaire 150 mg/dL par le patient, durée de 30min à 24h <u>Aucun</u> bolus de correction automatique	Activation et désactivation « activité physique » par le patient : plage 140-160 mg/dL, non modifiable. Diminution du basal si glycémie $\leq$ 140 mg/dl et arrêt du basal si glycémie si glycémie prédite à 30 min $\leq$ 80 mg/dl Bolus de correction automatique <u>possible</u>
Sorties du mode automatique	Cas de perte de signal entre le terminal et les autres éléments : - Activation du basal de sécurité - Impossibilité d'utiliser l'assistant bolus	<u>Passage en mode basal transitoire</u> : - si action requise par le système (perte de communication capteur, basal max depuis 7h, basal min depuis 3h à 6h, calibration non effectuée, différence capteur vs lecteur > 35%) - Débit basal fixe calculé par algorithme	Cas de perte de signal du CGM : - poursuite ajustement automatique les 20 premières minutes - Puis ajustement débit basal selon réglages profil personnel actif avec limitation à 3U/h - Reprise algorithme automatique dès réception nouvelles valeurs capteur

		<u>Passage en mode manuel</u> 4h après passage en basal transitoire si action non résolue. Utilisation schéma basal du mode manuel avec +/- arrêt avant hypoglycémie	
Alertes non modifiables	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alarme hypoglycémie si &lt; 60 mg/dL depuis au moins 25 min</li> <li>- alerte resucrage recommandé</li> </ul>	<p>Non prédictives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alerte hypoglycémie <math>\leq</math> 54 mg/dL (pas de mode silence)</li> <li>- Alerte hyperglycémie <math>\geq</math> 250 mg/dL pendant 3h (pas de mode silence)</li> </ul>	<p>Prédictives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alerte basse si prédiction &lt; 70 mg/dl dans les 15 min</li> <li>- alerte haute si &gt; 200 mg/dL pendant plus de 3h et pas de prédiction de descente à 30min</li> </ul>

e) Indications retenues, champs de remboursement et prérequis

Les indications retenues selon la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) (76) concernent les patients diabétiques de type 1 :

- dont les objectifs métaboliques ne sont pas atteints (HbA1c et/ou temps dans la cible et/ou temps en hypoglycémie et/ou temps en hyperglycémie), malgré un traitement optimisé par pompe à insuline associée à une mesure en continu du glucose ( $\geq 4/j$ ),
- ET/OU les patients diabétiques de type 1 dont la qualité de vie (du patient et/ou de son entourage) est altérée par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou par la charge mentale liée au diabète.

Pour rappel, les objectifs métaboliques à atteindre pour une adulte diabétique de type 1 sont : HbA1C < 7%, TIR (70-180 mg/dl) > 70%, TBR (< 70 mg/dl) < 4%, TAR (> 180 mg/dl) < 25%, GMI < 7%, CV  $\leq 36\%$  (43,44).

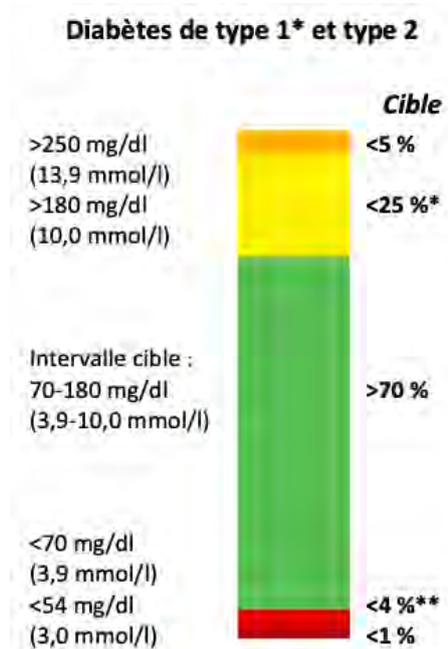


Figure 17 tirée de l'article de Battelino et al (44) : Objectifs métaboliques recommandés par le consensus international

Néanmoins le champ de remboursement actuel ne correspond pas encore à la totalité des patients éligibles selon les sociétés savantes : les indications remboursées des systèmes DBLG-1 (80) et CONTROL-IQ (79) sont restreintes aux patients ayant un taux d'HbA1c  $\geq$  à 8%, ce qui est encore plus restrictif que le champ de remboursement du capteur Dexcom G6, celui-ci pouvant être prescrit chez les patients présentant des hypoglycémies sévères dans les 12 derniers mois.

Des précautions d'emploi existent au regard de valeurs d'HbA1C  $>$  10%, devant les risques d'une normalisation trop rapide de la glycémie (rétinopathie notamment).

D'autre part, un certain nombre de prérequis à l'utilisation de l'insulinothérapie en boucle fermée existent : le type de diabète (diabète de type 1), l'âge du patient ( $\geq$  7 ans MINIMED 780G,  $\geq$  6 ans CONTROL-IQ,  $\geq$  18 ans Diabeloop), la durée de traitement par pompe sous-cutanée d'insuline  $\geq$  6 mois, la formation à l'utilisation d'une mesure continue du glucose, la formation préalable en éducation thérapeutique et au comptage des glucides (pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle), l'accord du patient à respecter les bonnes pratique et le parcours de soin spécifique.

Ces indications vont probablement évoluer lors des années à venir en fonction des résultats des études réalisées et en cours.

#### f) Études et évolution des dispositifs de boucle fermée

##### i) Premières études en boucle fermée

Les premières études sur la boucle fermée, comparant ces dispositifs à l'insulinothérapie en boucle ouverte, ont été réalisées en période nocturne en milieu hospitalier, puis progressivement dans un environnement de vie quasi-réelle sous la surveillance étroite du personnel médical et de recherche (camps de diabétiques, nuit à l'hôtel, repas au restaurant, centres de soins ambulatoires, ...) grâce au développement de systèmes portables. Devant des résultats significatifs et de faisabilité ambulatoire, les études suivantes ont été réalisées en vie réelle au début en période nocturne puis sur 24 heures sur des périodes plus ou moins longues.

Tableau 7 : Premières études comparant la boucle fermée hybride à la boucle ouverte

Référence	Système	Type d'étude	Cadre de l'étude	Durée	Population <sup>a</sup>	TIR <sup>b</sup> / HbA1c <sup>c</sup>	TBR / Hypoglycémies
Phillip et al 2013 (81)	Medtronic : Pompe Paradigm Veo + capteur Enlite	Randomisée, en cross-over	Camp de diabétiques	1 nuit	n = 56 enfants et adolescents (10-18 ans)	/	7 hypoglycémies ≥ 10 min consécutives < 63 mg/dl (vs 22, p = 0,003)
Ly et al 2014 (82)	DiAs system : Pompe t : slim + capteur Dexcon G4	Randomisée, en cross-over	Camp de diabétiques	5-6 nuits	n = 20 enfants et adolescents (10-21 ans)	TIR (70-150 mg/dl) 62% (vs 55%, p = 0,233)	
Kovatchev et al 2014 (83)	DiAs system : Pompe t : slim + capteur Dexcon G4	Randomisée, en cross-over	Ambulatoire (restaurant et hôtel)	40h	n = 18 adultes (21-65 ans)	/	LBGI : 0,64 (vs 1,12, p = 0,003)
Brown et al 2015 (84)	DiAs system : Pompe Accu-chek Spirit Combo + Dexcom G4	Randomisée, en cross-over	Ambulatoire (hôtel et maison)	5 nuits	n = 10 adultes (21-65 ans)	TIR (80-140 mg/dl) : 54,5% (vs 32,2%) <sup>d</sup>	
Nimri et al 2014 (85)	MD-Logic system : pompe Paradigm Veo + capteur Enlite	Randomisée, en cross-over	A domicile avec télésurveillance	6 semaines (nuits)	n = 24 adolescents et adultes (12-43 ans)		TBR : -1,86% (p = 0,02)
Leelarathna et al 2014 (86)	Florence system : pompe DANA R + capteur FreeStyle Navigator	Randomisée, en cross-over	A domicile (sans télésurveillance)	1 semaine (jours et nuits)	n = 17 adultes (≥ 18 ans)	TIR : 74,5% (vs 61,8%, p = 0,005)	
Kropff et al 2015 (87)	DiAs system : Accu-chek Spirit Combo + Dexcom G4	Randomisée, en cross-over	A domicile avec télésurveillance	2 mois (soirées et nuits, 20h-8h)	n = 32 adultes (18-69 ans)	TIR : +8,6% <sup>d</sup>	TBR : -1,6% <sup>d</sup>
Thabit et al 2015 (88)	Florence system : pompe DANA R + capteur FreeStyle Navigator	Randomisée, en cross-over	A domicile (sans télésurveillance)	12 semaines (enfants et adolescents : nuits, adultes : jours et nuits)	n = 58 enfants, adolescents (n = 25, ≥ 6 ans) et adultes (n = 33)	Adultes : TIR +11% <sup>d</sup> Enfants et adolescents : TIR (70-145 mg/dl) +24,7% <sup>c</sup>	
Tauschmann et al 2016 (89)	Florence system : pompe DANA R + capteur FreeStyle Navigator	Randomisée, en cross-over	A domicile (sans télésurveillance)	1 semaine (jours et nuits)	n = 12 adolescents (10-18 ans)	TIR : 72% (vs 53%) <sup>d</sup>	

Anderson et al 2016 (90)	DiAs system : Pompe Roche Accu-check + Dexcom G4	Non randomisée, simple bras	A domicile	2 semaines (jours et nuits) + 2 semaines (nuits, 23h-7h)	n = 30 adultes (18-66 ans)	Jours et nuits : TIR 73% (vs 65%) <sup>d</sup> Nuits : TIR : 75% (vs 61%) <sup>d</sup>	Jours et nuits : TBR: 1,7% (vs 4,1%) <sup>d</sup> Nuits : TBR : 1,1% (vs 3,0%) <sup>d</sup>
Ly et al 2016 (91)	DiAs system : Pompe Roche Accu-check + Dexcom G4	Randomisée, en groupe parallèle	Camp de diabétiques	5 jours	n = 33 adolescents et adultes (10-35 ans)	TIR : 78,6% (vs 65,4%, p = 0,003)	TBR : 1,8% (vs 4,2%, p = 0,008)
Kovatchev et al 2017 (92)	DiAs system : Accu-check Spirit Combo + Dexcom G4	Non randomisée, simple bras	A domicile	6 mois	n = 14 adultes (médiane 45 ans)	TIR : 77% (vs 66%) <sup>d</sup> HbA1c 7,0% (vs 7,2%)	TBR : 1,3% (vs 4,1%) <sup>d</sup>

TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; LBGI : Low Blood Glucose index (indicateurs de la fréquence et/ou de la sévérité d'excursions extrêmes du glucose vers le bas)

<sup>a</sup> nombre de participants, âge

<sup>b</sup> TIR compris entre 70-180 mg/dl sauf si différent, signalé entre parenthèses

<sup>c</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,0% et 8,5%

<sup>d</sup> p < 0,001

A la suite de ces études, trois méta-analyses d'essais randomisés publiées en 2017 et 2018 (93–95) ont confirmé la sécurité d'utilisation et l'amélioration du contrôle glycémique des patients utilisant ce système en ambulatoire, sans augmenter le temps passé en hypoglycémie. Ces études ont comparé le temps dans la cible au cours des 24h de la boucle fermée par rapport au traitement conventionnel par pompe sous-cutanée d'insuline associée ou non à une mesure continue du glucose.

Tableau 8 : Méta-analyses des premières études sur les systèmes de boucle fermée

Référence	Type d'étude	Comparateur	Population <sup>a</sup>	TIR / HbA1c	TBR / Hypoglycémies
Bekiari et al 2017 (93)	Méta-analyse de 40 essais contrôlés randomisés (en groupe parallèle ou en cross-over) réalisés en ambulatoire <sup>b</sup>  35 essais en boucle fermée mono-hormonale  Durée de 12h à 30 semaines	MDI OU CSII seule OU SAP OU SAP +/- LGM	n = 1027 enfants (≥ 5 ans), adolescents et adultes DT1	TIR : +9,62% sur 24h (soit 140 min/j) <sup>c</sup> , + 15,15% la nuit <sup>c</sup>  HbA1c : -0,26% (dans 3 études ayant une durée de suivi > 8 semaines) <sup>c</sup>	TBR : - 1,49% (soit environ 20 min/j) <sup>c</sup> Hypoglycémies sévères : rares et de fréquence similaire
Weisman et al 2018 (94)	Méta-analyse de 24 essais contrôlés randomisés (en groupe parallèle ou en cross-over) réalisés en ambulatoire <sup>b</sup>  22 essais en boucle fermée mono-hormonale  Durée de 72h à 12 semaines	CSII seule OU SAP	n = 585 patients enfants (≥ 8 ans), adolescents et adultes DT1	TIR : + 10,58% pour les études réalisées sur 24h (soit 160-180 min/j) <sup>c</sup> , + 14,28% pour les études réalisées la nuit <sup>c</sup>	TBR : - 2,45% (soit environ 20-35 min/j) <sup>c</sup> Hypoglycémies sévères : rares et de fréquence similaire
Karageorgiou et al 2018 (95)	Méta-analyse de 25 essais contrôlés randomisés de courte durée	SAP	n = 504 enfants et adolescents DT1	TIR : + 11,97% <sup>c</sup>	TBR : -0,67% <sup>c</sup>
DT1 : diabétiques de type 1 ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; MDI : Multiple Daily Injection ; LGM : Low Glucose Monitoring <sup>a</sup> nombre de participants, âge <sup>b</sup> à domicile, à l'hôtel, ou dans un camp de diabétiques <sup>c</sup> p < 0,001					

Les limites de ces méta-analyses sont la petite taille des échantillons, la courte durée de suivi (la plupart inférieure à 8 semaines), l'hétérogénéité des études, l'exclusion des patients ayant une gastroparésie, un traitement par corticoïdes ou par hémodialyse, une diminution de la perception des hypoglycémies ou les patients à haut risque d'hypoglycémies sévères (76).

## ii) Système MINIMED 670G

En 2016, un premier essai pivot multicentrique à un seul bras (sans groupe contrôle, non randomisé) d'une durée de 3 mois, étudiant le modèle 670G, est réalisé auprès de 124 adultes et adolescents en ambulatoire, se concentrant notamment sur la sécurité du système (96). Cette étude pivot a alors montré que le système d'insulinothérapie en boucle fermée pouvait être utilisé en toute sécurité par les adolescents et adultes atteints de diabète de type 1 en ambulatoire, sans épisodes d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose diabétique.

D'autre part, elle a permis de montrer, comparativement au traitement conventionnel par pompe à insuline couplé à un capteur, une amélioration du contrôle glycémique globale (97).

Sur la base de cet essai mené par Medtronic, le modèle 670G (couplé au capteur Guardian Sensor 3) reçoit l'agrément de la Food & Drug Administration (FDA) des Etats-Unis pour être commercialisé. C'est le premier système commercialisé dans le monde (2017). **En mode automatique, ce système contrôle automatiquement l'administration d'insuline basale toutes les 5 minutes en fonction des données de surveillance en continu afin de maintenir la glycémie dans une cible étroite prédéfinie, mais nécessite néanmoins aux utilisateurs de saisir les glucides pour les bolus repas et la glycémie capillaire pour les bolus de correction.**

Il est cependant nécessaire de souligner les limites de cet étude pivot comprenant l'absence de groupe témoin, la restriction à des patients relativement en bonne santé et bien contrôlés, la durée relativement courte, ce qui pose la question sur l'efficacité du système en pratique clinique générale.

**Des études comparatives à plus ou moins long terme** évaluant la sécurité et l'efficacité de ce système, **et des études en vie réelle** ont alors été menées (64). Les groupes contrôles étaient variables selon les études (pompe sous-cutanée d'insuline associé ou non à un capteur de glucose, lui-même ayant plus ou moins une fonction arrêt avant hypoglycémie, ou multi-injections).

La plupart de ces études ont souligné la supériorité de contrôle en boucle fermée sur l'insulinothérapie en boucle ouverte en termes d'augmentation du temps dans la plage cible, de réduction de l'incidence de l'hypoglycémie et du meilleur contrôle glycémique pendant la nuit (période pendant laquelle il n'existe pas de fluctuations rapides de la glycémie difficilement gérables par le système).

Tableau 9 : Études comparatives du système MINIMED 670G

Référence	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population <sup>a</sup>	Résultats glycémiques			Mode automatique <sup>c</sup>
					TIR	TBR	HbA1c <sup>b</sup>	
Garg et al 2017 (97)	Pivot, non randomisée, simple bras	SAP	3 mois (avec un séjour supervisé à l'hôtel (6 jours/5 nuits))	n = 124 adolescents (n = 30, 14-21 ans) et adultes (n = 94, 22-75 ans)	Adolescents : ↑ à 67,2% (vs 60,4%) <sup>d</sup> Adultes : ↑ à 73,8% (vs 68,8) <sup>d</sup>	Adolescents : ↓ à 2,8% (vs 4,3%, p = 0,009) Adultes : ↓ à 3,4% (vs 6,4%) <sup>d</sup>	Adolescents : -0,7% <sup>d</sup> Adultes : -0,5% <sup>d</sup>	Médiane 75,8% adolescents, 88,0% adultes
Forlenza et al 2019 (98)	Non randomisée, simple bras	SAP	3 mois	n = 105 enfants (7-13 ans)	+ 9% <sup>d</sup>	↓ à 3,0% vs 4,7% <sup>d</sup>	↓ à 7,5% vs 7,9% <sup>d</sup>	Médiane 81%
McAuley et al 2020 (99)	Randomisée, en groupe parallèle	CSII ou MDI sans CGM	6 mois	n = 120 adultes (25-75 ans)	+ 15% <sup>d</sup>	↓ à 1,8% (vs 3,8%) <sup>d</sup>	-0,4% <sup>d</sup>	Médiane de 89%
Abraham et al 2021 (100)	Randomisée, en groupe parallèle	CSII ou MDI avec ou sans CGM	6 mois	n = 135 enfants, adolescents et jeunes adultes (12-25 ans)	+ 6,7% (p = 0,02)	-1,9% (de manière significative)	↓ 7,5% (vs 7,6%)	/
Stone et al 2018 (101)	Vie réelle	SAP	3 mois	n = 3141 enfants et adultes	+ 7,3% <sup>d</sup>	↓ à 2,1% (vs 2,7) <sup>d</sup>	/	Médiane 80,8%
Da Silva et al 2021 (102)	Vie réelle	SAP	10 jours ou plus	n = 14899 DT1	+ 9,6% <sup>d</sup>	2,4%	/	81,4% en moyenne

CGM : Continuous Glucose Monitoring ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; MDI : Multiple Daily Injection

<sup>a</sup> nombre de participants, âge

<sup>b</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,3% et 8,0%

<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique en boucle fermée (médiane ou moyenne)

<sup>d</sup> p < 0,001

/ : données non disponibles

Néanmoins, ce système étant le premier système commercial approuvé en ambulatoire, la priorité était la sécurité du système. Les fonctions automatiques étaient de ce fait limitées avec des alarmes fréquentes, la nécessité de calibrations régulières, des sorties fréquentes du mode automatique et l'absence de bolus de correction automatiques. L'adhésion des patients au système a alors été limitée, comme le montre l'étude observationnelle prospective de Lal et al. réalisée auprès de 79 patients (78) : chez les patients dont les données sont disponibles, à 3 mois de l'activation, 31% des patients (22 sur 72) avaient cessé d'utiliser le mode automatique, à 6 mois 40 % (27 sur 67), à 9 mois 44 % (28 sur 63) et à 12 mois 46 % (26 sur 56). Parmi les patients poursuivant l'utilisation, le temps passé en mode automatique diminue au cours du temps : à 1 semaine, l'utilisation était en moyenne de 74%, à 3 mois de 50%, à 9 mois de 37% et à 12 mois de 35% (avec une utilisation > 70% seulement chez 43% des patients à 3 mois, 30% à 9 mois et 32% à 12 mois). Les principales raisons d'abandon étaient des problèmes de capteur (alarmes, calibrations, sorties de boucle, ...) dans 62% des cas.

### iii) Systèmes avancés de boucle fermée hybride

Dans le but de réduire les excursions glycémiques après les repas, d'affiner le contrôle glycémique et de réduire la charge des soins (en réduisant la fréquence des alarmes et les interventions de l'utilisateur), des progrès algorithmiques ont été réalisés, avec l'apparition de systèmes hybrides avancés permettant l'administration de bolus de correction automatique, et l'apparition de fonctions limitant les sorties de boucle.

Plusieurs systèmes se sont développés : le système DBLG1 de la société Diabeloop, le système CamAPS de la société CamDiab, le système CONTROL-IQ de la société Tandem, et le système MINIMED 780G de la société Medtronic (qui correspond à une évolution du modèle 670G).

De nombreuses études se sont succédées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité des différents systèmes de boucle fermée.

Grâce à des résultats prometteurs rapportés par plusieurs groupes d'études, la commercialisation des premières boucles fermées hybrides permettant de gérer automatiquement l'administration d'insuline en fonction des glycémies actuelles et prédites, en jouant sur le débit de base et sur les bolus de correction automatique, a été autorisée en France en 2019.

Tableau 10 : Études du système DBLG1

Référence	CGM et pompe	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population <sup>a</sup>	Résultats glycémiques			Mode automatique <sup>c</sup>
						TIR	TBR	HbA1c <sup>b</sup>	
Benhamou et al 2018 (103)	Dexcom G5 + pompe Cellnovo Génération 1	Pilote	Non comparative	3 semaines	n = 8 adultes	70,2%	2,9%	/	/
Benhamou et al 2019 (104)	Dexcom G5 + pompe Cellnovo Génération 1	Pivot, randomisée, en cross-over	SAP	3 mois	n = 63 adultes (≥ 18 ans)	+ 9,2% <sup>d</sup>	-2,4% <sup>d</sup>	-0,15% (p = 0,098)	Médiane 84%
Amadou et al 2021 (105)	Dexcom G6 + pompe kaleido	Vie réelle	SAP	6 mois	n = 25 adultes ( 25-72 ans)	+ 17,2% <sup>d</sup>	↓ à 1,3% (vs 2,4%, p = 0,03)	↓ à 7,1% (vs 7,9%) <sup>d</sup>	Moyenne 85%
Kariyawasam et al 2021 (106)	Dexcom G6 + pompe kaleido	Randomisée, en cross-over, non infériorité	SAP	6 semaines	n = 17 enfants (6-12 ans)	↑ à 66,2% (vs 58,7%) <sup>d</sup>	↓ à 2,6% (vs 5,2%) <sup>d</sup>	/	/

CGM : Continuous Glucose Monitoring ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy

<sup>a</sup> nombre de participants, âge

<sup>b</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,6% et 7,9%

<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique en boucle fermée (médiane ou moyenne)

<sup>d</sup> p < 0,001

/ : données non disponibles

Tableau 11 : Études comparatives du système CamAPS

Référence	Système	CGM et pompe	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population	Résultats glycémiques			Mode automatique <sup>c</sup>
							TIR	TBR	HbA1c <sup>b</sup>	
Tauschmann et al 2018 (107)	Cambridge closed-loop	Enlite 3 + pompe 640G	Pivot, Randomisées, en groupe parallèle	SAP	3 mois	n = 86 enfants, adolescents et adultes (≥ 6 ans)	+ 10,8% <sup>d</sup>	-0,83% (p = 0,013)	-0,36% <sup>d</sup>	Médiane 71%
Boughton et al 2021 (108)	Cambridge closed-loop (CamAPS FX)	Dexcom G6 + pompe DANA RS	Randomisée, en cross-over, avec insuline ultra-rapide (fiasp)	HCL avec insuline Aspart standard	2 mois	n = 25 adultes (≥ 18 ans)	Pas de différence significative (75%, p < 0,001 pour la non-infériorité)	↓ avec Fiasp (2,4% vs 2,9%, p = 0,01)	/	Médiane 95% (Fiasp) et 96% (Aspart)
Ware et al 2022 (109)	Cambridge closed-loop (CamAPS FX)	Dexcom G6 + pompe DANA RS	Randomisées, en groupe parallèle	CSII	6 mois	n = 46 enfants et adolescents (6-18 ans)	+ 15% <sup>d</sup>	Pas de différence significative (p = 0,15)	-1,05% <sup>d</sup>	Médiane 93%

CGM : Continuous Glucose Monitoring ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; HCL : Hybrid Closed-Loop

<sup>a</sup> nombre de participants, âge

<sup>b</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,4% et 8,3%

<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique en boucle fermée (médiane ou moyenne)

<sup>d</sup> p < 0,001

/ : données non disponibles

Tableau 12 : Études comparatives du système CONTROL-IQ

Référence	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population <sup>a</sup>	Résultats glycémiques			Mode automatique <sup>c</sup>
					TIR	TBR	HbA1c <sup>b</sup>	
Brown et al 2019 (110)	Pivot, Randomisée, en groupe parallèle	SAP	6 mois	n = 168 adolescents et adultes (14-72 ans)	+11% <sup>d</sup>	-0,9% <sup>d</sup>	-0,33% <sup>d</sup>	Médiane 90%
Brown et al 2020 (111)	Phase d'extension étude Brown et al 2019	SAP	3 mois	n = 109 adolescents et adultes (14-72 ans)	+5,9% <sup>d</sup>	-0,13% (p = 0,41)	-0,34% (p = 0,003)	Médiane 67%
Breton et al 2020 (112)	Pivot, Randomisée, en groupe parallèle	SAP	4 mois	n = 101 enfants (6-13 ans)	+11% <sup>d</sup>	Similaire (1,6% vs 1,8%)	↓ à 7,0% (vs 7,6%, p = 0,08)	Médiane 93%
Breton et al 2021 (113)	Vie réelle, rétrospective	SAP	12 mois	n = 9010 enfants et adultes (6-91ans) dont 7813 DT1 (83%)	DT1 : +10,3% <sup>d</sup>	DT1 : Stable aux alentours de 1%	Non mesurée	Moyenne 94%

CGM : Continuous Glucose Monitoring ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy

<sup>a</sup> nombre de participants, âge

<sup>b</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,1% et 7,9%

<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique en boucle fermée (médiane ou moyenne)

<sup>d</sup> p < 0,001

Tableau 13 : Études comparatives du système MINIMED 780G

Référence	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population <sup>a</sup>	Résultats glycémiques			Mode automatique <sup>c</sup>
					TIR	TBR	HbA1c <sup>b</sup>	
Collins et al 2021 (114)	Randomisée, en cross-over	670G PLGM	4 semaines	n = 59 enfants et adultes (7-80 ans)	+12,5% <sup>d</sup>	-0,4% (p = 0,03)	/	Moyenne 96%
Bergental et al 2021 (115)	Randomisée, en cross-over	670G HCL	3 mois	n = 113 adolescents et adultes jeunes (14-29ans)	↑ à 67% (vs 63%) <sup>d</sup>	Stable à 2,1% (p = 0,42)	↓ à 7,4% (vs 7,6%, p = 0,03)	Médiane 75% 670G HCL, 86% 780G
Carlson et al 2022 (116)	Non randomisée, simple bras	SAP +/- PLGM ou 670G HCL	3 mois	n = 157 adolescents et adultes (14-75 ans)	+5,7% <sup>d</sup>	-1,0% <sup>d</sup>	-0,5% <sup>d</sup>	Moyenne 95%
Pintaudi et al 2022 (117)	Observationnel, non randomisée, simple bras	780G PLGM	6 mois	n = 59 adultes (≥ 18 ans)	+15,2% <sup>d</sup>	Stable à 1,8% (p = 0,3)	-0,5% <sup>d</sup> à 3 mois -0,7% <sup>d</sup> à 6 mois	/
Beato et al 2021 (118)	Vie réelle, Prospective, non randomisée	SAP-PLGM	3 mois	n = 52 adultes	+12,8% <sup>d</sup>	Stable à 3,1 (vs 3,4, p = 0,56)	↓ 6,67% (vs 7,23%) <sup>d</sup>	Moyenne 94%
Da Silva et al 2022 (119)	Vie réelle, non randomisée, simple bras	* Aucun * Pré-HCL	54 jours en moyenne (+/- 32 jours)	* n = 4120 enfants et adultes (7-80 ans) * n = 812 enfants et adultes	* 76,2% * +12,1% <sup>d</sup>	* 2,5% * ↓ à 2,2% (vs 2,6%) <sup>d</sup>	/	Moyenne 94%

CGM : Continuous Glucose Monitoring ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; PLGM : Predictive Low Glucose Management ; HCL : Hybrid Closed-Loop ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ; MDI : Multiple Daily Injection

<sup>a</sup> nombre de participants, âge  
<sup>b</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,2% et 7,9%  
<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique en boucle fermée (médiane ou moyenne)  
<sup>d</sup> p < 0,001  
/ : données non disponibles

#### iv) Systèmes Do-It-Yourself (DIY)

En 2013, face à la lenteur dans le développement des systèmes en boucle fermée, une communauté de diabétiques de type 1 ainsi que leurs familles ont lancé un mouvement en ligne en utilisant le hashtag « #WeAreNotWaiting », afin de promouvoir le développement des systèmes de boucle fermée en open source. Cela a conduit au développement exponentiel de 3 systèmes hybrides DIY utilisant des logiciels libres, non réglementés et non approuvés du point de vue médical : OpenAPS, AndroidAPS, et Loop. Ces systèmes sont disponibles à faible coût et sont actuellement utilisés par environ 2500 diabétiques de type 1 dans le monde (10,40,120).

Les études observationnelles ont montré une amélioration du contrôle glycémique (diminution de l'HbA1c, augmentation du TIR, diminution des épisodes hypoglycémiques, ...) (120). Récemment, l'essai multicentrique contrôlé randomisé CREATE (Community Derived Automated Insulin Delivery), évaluant l'efficacité et la sécurité d'un système DIY comparativement au système en boucle ouverte chez 97 enfants et adultes diabétiques de type 1, a démontré une amélioration de 14% du TIR (70-180 mg/dl) après 24 semaines dans le groupe DIY ( $p < 0,001$ ), soit 3 heures et 21 minutes de plus dans la cible. Aucune hypoglycémie sévère ou acidocétose diabétique n'est survenue (121).

Néanmoins, compte tenu de la non-réglementation, de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité de ces systèmes et de l'expertise limitée des professionnels de santé concernant ces systèmes, leur utilisation est considérée comme risquée (possibilité de lectures de glycémies imprécises, dosage dangereux d'insuline, à l'origine de complications potentiellement graves) et a poussé les professionnels de santé, les associations de patients et l'ANSM à obtenir le remboursement des systèmes de boucle fermée hybrides réglementés plus rapidement.

#### g) Populations particulières et perspectives évolutives

##### i) Grossesse

Un contrôle glycémique optimal est indispensable pendant la grossesse, limitant les risques fœtaux et maternels bien connus (risque accru d'anomalies congénitales,

d'accouchement prématuré, de macrosomie, de mort fœtale intra-utérine ou de mortalité néonatale) (122).

60% des enfants nés vivants de mères DT1 présentent un poids de naissance augmenté par rapport à l'âge gestationnel entraînant un surrisque d'obésité, de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire persistant à l'âge adulte (123,124).

Les objectifs glycémiques sont différents et plus stricts de ceux de la population générale (cible comprise entre 63 et 140 mg/dl, objectif d'HbA1c avant de débiter la grossesse < 6,5% et pendant la grossesse < 6,0%, objectifs de glycémie  $\leq 0,95$  g/l à jeun et < 1,20 g/l 2h après les repas), et par conséquent plus difficiles à atteindre, d'autant plus que la résistance à l'insuline augmente au cours de la grossesse, avec des besoins qui se modifient et qui augmentent jusqu'à la fin de la grossesse (jusqu'à un facteur 2 ou 3 fois supérieur) (42,125).

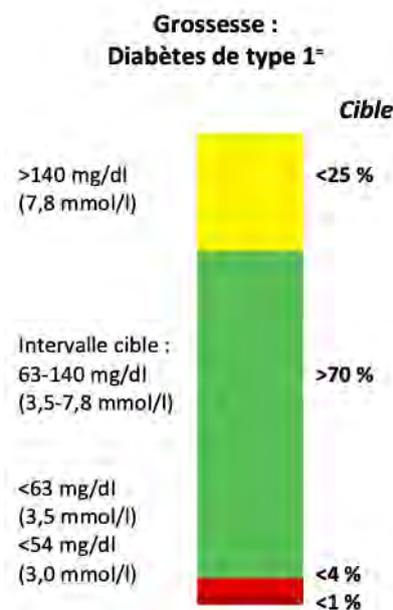


Figure 18 tirée de l'article de Battelino et al (44) : Objectifs métaboliques recommandés par le consensus international en cas de grossesse

Parmi les systèmes de boucle fermée, seul le système CamAPS de la société CamDiab dispose d'une cible glycémique modifiable jusqu'à 80 mg/dl. Les autres systèmes disposent soit d'une plage cible non modifiable (entre 112,5 et 160 mg/dl pour le système CONTROL-IQ), soit d'un objectif cible modifiable mais ne pouvant pas être abaissé en dessous de 100 mg/dl (système MINIMED 780G et Diabeloop).

Le système CamDiab paraît le plus approprié au cours de la grossesse, afin de se rapprocher au plus près des objectifs recommandés. Ce système, non disponible en France actuellement, est commercialisé au Royaume-Uni et peut être utilisé pendant la grossesse.

En France, la grossesse ne rentre actuellement pas dans les indications des dispositifs de boucle fermée. Se pose alors la question du maintien de ces systèmes chez les patientes qui débutent une grossesse et qui en sont déjà porteuses. La Société Francophone du Diabète suggère que la poursuite de la boucle fermée peut être laissée à l'appréciation du diabétologue (76).

Les études disponibles sur les femmes enceintes sont peu nombreuses, principalement réalisées par le groupe CamDiab.

Dans une étude croisée randomisée de 2016 réalisée auprès de 16 femmes enceintes sur une durée de deux fois 4 semaines, le TIR de nuit (63-140 mg/dl) est passé de 59,5% à 74,7% comparativement à la boucle ouverte (soit +15,2%  $p = 0,002$ ), sans différence significative en termes d'hypoglycémie (passé de 1,9% à 1,3%,  $p=0,28$ ) (126).

Une autre étude datant de 2018 réalisée auprès de 16 femmes enceintes n'a pas montré de différence de TIR sur 24h (62,3% vs 60,1%,  $p=0,28$ ), mais a montré une diminution du temps en hypoglycémie ( $< 63$  mg/dl), passé de 2,7% à 1,6% ( $p = 0,04$ ) (127).

Bien que les preuves manquent pour l'amélioration du TIR sur 24 heures, il semblerait que l'utilisation de la boucle fermée améliorerait le TBR sur 24 heures et le TIR nocturne.

Aucune étude n'a pris en compte les patientes enceintes diabétiques de type 2 ou les patientes ayant un diabète gestationnel.

Des études pivots plus importantes sur la boucle fermée pendant la grossesse sont en cours.

## ii) Activité physique

Le contrôle glycémique est plus complexe en cas d'activité physique du fait notamment de la perte des cellules alpha sécrétant le glucagon après plusieurs années d'évolution du diabète (mécanisme principal de contre-régulation). Le risque hypoglycémique augmente, pendant et après l'activité, notamment lié aux variations de sensibilité à l'insuline et de clairance musculaire du glucose à l'effort et à la récupération à l'origine d'une variation importante de la glycémie (128).

De plus, la précision des systèmes de surveillance continue du glucose est réduite pendant l'exercice, en lien notamment avec les retards inévitables dans la détection du glucose interstitiel et dans l'action de l'insuline.

Les études évaluant l'utilisation des systèmes de boucle fermée hybrides pendant l'exercice physique sont limitées et hétérogènes entre elles. La plupart ont tout de même démontré une performance identique ou meilleure, comparativement au traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline plus ou moins associée à un capteur de glucose, avec notamment l'absence d'augmentation du risque hypoglycémique et un meilleur contrôle glycémique en post-exercice, notamment la nuit (76).

Une étude réalisée dans un camp de ski pendant 5 jours chez 32 adolescents (exercice prolongé) (129) a montré une amélioration du TIR de 6,6% (64,7% à 71,3%,  $p = 0,005$ ) sur 24h, avec un effet maximal pendant la période nocturne (79,3% vs 68,8%,  $p = 0,01$ ). Le temps en hypoglycémie a été presque réduit de la moitié (3,2% à 1,8%,  $p < 0,001$ ) sur les 24h avec une diminution significative pendant la journée et les périodes de ski ( $p < 0,001$  et  $p = 0,042$ ). Néanmoins la diminution n'était pas significative la nuit ( $p = 0,489$ ) avec un contrôle qui dépendait fortement du niveau de ski du patient (augmentation non significative de l'exposition aux hypoglycémies chez les patients ayant un niveau plus avancé (1,9% à 3,2%,  $p = 0,143$ )).

Une étude croisée randomisée de 72 heures (130) réalisée auprès de 38 adultes diabétiques de type 1 exposés à trois situations différentes (exercices physiques soutenus et répétés suivi d'un apport alimentaire et glucidique non contrôlé, dîners gastronomiques ou au repos) a montré une efficacité supérieure du système Diabeloop en boucle fermée par rapport au système en boucle ouverte sur le contrôle glycémique avec notamment une réduction des excursions hyperglycémiques : TAR ( $> 180$  mg/dl) diminué (17,9% vs 31,9% la journée,  $p < 0,0001$  ; 10,9% vs 28,3% la nuit,  $p < 0,001$ ), TIR la nuit (80-140 mg/dl) et TIR la journée (70-180 mg/dl) améliorés (63,2% vs 40,9% la nuit et 79,4% vs 64,1% la journée,  $p < 0,0001$ ), et TBR bas mais sans différence significative (2,7% vs 4,0%,  $p = 0,103$ ). Dans le sous-groupe de patients exposés à des exercices soutenus et répétés ( $n = 13$ ), le TIR est passé de 64,2% en boucle ouverte à 80,2% en boucle fermée sur la journée ( $p < 0,01$ ) et le TAR a diminué de 32,4% à 17,2% ( $p < 0,01$ ) sans différence significative en termes d'hypoglycémie.

Une autre étude en vie réelle de 12 semaines réalisée chez 56 diabétiques de type 1 utilisant le système de boucle fermée DBLG1 (131), a montré que les hypoglycémies n'étaient pas plus fréquentes lors des jours avec activité physique comparativement aux jours sans activité (TBR 2,0% et 2,2% respectivement, sans différence significative,  $p = 0,282$ ) et cela quelle que soit l'intensité et la durée de l'activité physique. Une augmentation de l'apport préventif en glucides, une réduction de l'administration d'insuline et une augmentation faible mais significative du temps en hyperglycémie ont été observées.

A ce jour, les systèmes de boucle fermée nécessitent néanmoins la déclaration anticipée de l'activité physique par le patient : la cible ou l'objectif glycémique est réhaussé pendant la période choisie, afin de limiter ce risque. Il est généralement conseillé de déclarer l'activité environ 1 heure avant son début et jusqu'à 2 heures après (augmentation de l'insulinosensibilité).

A noter que seul le système Diabeloop permet de choisir le type et l'intensité de l'activité physique.

### iii) Très jeunes enfants ( $\leq 7$ ans)

Les besoins en insuline (132), l'alimentation et l'activité physique varient de manière considérable chez les très jeunes enfants. L'obtention d'un équilibre glycémique est ainsi difficile à atteindre et reste un défi quotidien (133).

Peu d'études sur la boucle fermée sont disponibles dans cette tranche d'âge : les premières étaient limitées par le nombre de patient et la courte durée de suivi (134,135). Une étude plus récente réalisée auprès de 74 jeunes enfants sur une durée de 4 mois (136) a montré une amélioration significative du contrôle glycémique avec la boucle fermée.

Seul le système CamAPS de la société CamDiab est actuellement autorisé dans cette tranche d'âge.

Deux des limites actuelles de ces systèmes chez les jeunes enfants sont la prise en charge des excursions hyperglycémiques post-prandiales importantes (notamment dues à un bolus retardé) et la grande variabilité de l'absorption de l'insuline chez les jeunes enfants ayant une très faible dose quotidienne totale (40).

Tableau 14 : Études en boucle fermée chez les jeunes enfants

Références	Système, CGM et pompe	Type d'étude	Comparateur	Durée	Population <sup>a</sup>	TIR	TBR	HbA1c
Buckingham et al 2019 (135)	Pompe Omnipod	Essai clinique non randomisé	SAP	3 jours	n = 14 (2-6 ans)	72,6% vs 55,2% (p = 0,0002)	2,9% vs 5,1% (p = 0,24)	/
Tauschmann et al 2019 (134)	Florence M : Enlite 3 + pompe 640G	Randomisée, en cross-over	HCL U20 (insuline diluée) vs HCL U100 (concentration standard)	3 semaines	n = 24 (1-7 ans)	72% vs 70% (p = 0,16)	4,5% vs 4,7% (p = 0,47)	/
Salehi et al 2019 (137)	Medtronic : Guardian sensor 3 + Pompe Minimed 670G	Observationnelle, rétrospective	SAP PLGM	6 mois	n = 16 (2-6 ans)	56,2% vs 42,8% (p < 0,001)	2,3 vs 1,3% (p = 0,04) mais absence d'hypoglycémie sévère	7,4% vs 7,9% (p < 0,001)
Ware et al 2022 (136)	Cambridge closed-loop (CamAPS FX) : Dexcom G6 + pompe DANA RS	Randomisée, en cross-over	SAP	4 mois	n = 74 enfants (1-7 ans)	+8,7% (72% vs 63%, p < 0,001)	4,9% vs 4,5% (p = 0,74)	-0,4% (6,6% vs 7,0%, p < 0,001)

CGM : Continuous Glucose Monitoring ; TIR : Time In Range ; TBR : Time Below Range ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; SAP : Sensor-Augmented insulin Pump therapy ; PLGM : Predictive Low Glucose Management ; HCL : Hybrid Closed-Loop

<sup>a</sup> nombre de participants, âge

<sup>b</sup> HbA1c moyenne initiale entre 7,3% et 7,9% selon les études

<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique en boucle fermée (médiane ou moyenne)

/ : données non disponibles

#### iv) Diabétiques de type 2

Le diabète de type 2 peut évoluer à mesure que la maladie progresse vers une insulino-pénie par fatigue du pancréas, nécessitant alors le recours au traitement par insuline. Se pose ainsi la question de la faisabilité et de l'efficacité des systèmes en boucle fermée dans cette population.

Les études disponibles chez le DT2 ont été réalisées en milieu hospitalier sur une courte période, comparant pour la plupart le système de boucle fermée au traitement conventionnel. Elles ont été menées par le groupe CamAPS, avec un algorithme adapté pour une utilisation en boucle fermée complète.

L'étude contrôlée randomisée de Thabit et al. (138) réalisée pendant 3 jours auprès de 40 DT2 comparant la boucle fermée sans annonce des repas au traitement conventionnel (antidiabétiques oraux, analogues du GLP-1 et/ou insuline) a montré une amélioration du temps passé dans la plage 100-180 mg/dl de +21,8% en faveur de la boucle fermée.

L'étude de Bally et al. (139) d'une durée moyenne de 8 jours, réalisée auprès de 136 DT2 a montré une augmentation du temps 100-180 mg/dl de +24,3% sans hypoglycémie sévère par rapport au traitement par multi-injections.

Par ailleurs, une autre étude réalisée auprès de 17 patients DT2 hémodialysés (140) a montré une augmentation du TIR (100-180 mg/dl) de 31,5% à 69% (soit + 37,6%).

Dans ces études, le TIR est néanmoins resté en dessous de celui obtenu dans les études sur les DT1, possiblement en lien avec la plage cible plus étroite entre 100 et 180 mg/dl.

Des études ambulatoires, à plus long terme, et comparant ce dispositif aux pompes à insuline associées à une mesure continue du glucose, sont nécessaires afin de valider l'impact métabolique potentiel et la faisabilité de ces systèmes.

Aucun système en boucle fermée n'est actuellement disponible chez les patients diabétiques de type 2.

#### v) Patients sous multi-injections

Actuellement, les indications retenues des systèmes en boucle fermée préconisent une expérience du traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline d'au moins 6 mois. Cela repose sur le fait que la plupart des études ambulatoires ont été réalisées chez des patients diabétiques de type 1 utilisant ce dispositif depuis au moins 6 mois.

Une des perspectives est le développement de ces systèmes chez les patients antérieurement sous multi-injections avec des programmes d'accompagnements spécifiques en plusieurs étapes en fonction des capacités du patient (mise en place de la pompe, du capteur, puis activation du mode automatique). En effet, une maîtrise des composants des dispositifs de boucle fermée est nécessaire afin que le patient l'utilise en toute sécurité : le patient doit être capable de reprendre la main en cas de problèmes de la pompe (liés à la canule, à la tubulure, ...), et doit être capable de gérer le capteur.

L'étude contrôlée randomisée bicentrique de Matejko et al. (141) regroupant 41 adultes diabétiques de type 1 n'ayant jamais utilisé de pompe à infusion sous-cutanée d'insuline et de mesure de surveillance continue du glucose, a montré une amélioration significative et sûre du contrôle glycémique de ces patients après 3 mois d'utilisation de la boucle fermée hybride (TIR +21,5%, TBR -4,4%, HbA1c -0,6%) avec en parallèle une amélioration de leur qualité de vie et de leur bien-être.

L'étude prospective monocentrique de Petrovski et al. (142) a quant à elle été réalisée après de 34 enfants diabétiques de type 1 âgés entre 7 et 17 ans et traités par multi-injections. L'initiation du système de boucle fermée hybride, après une formation de 10 jours, a permis une amélioration du TIR de 36,7% et une diminution de l'HbA1c de 2,1 % après 3 mois de suivi. Aucun évènement métabolique aigu n'est survenu.

Le service de Diabétologie du CHU de Toulouse va prochainement participer à deux projets de recherche sur la boucle fermée chez les patients DT1 traités par multi-injections sans expérience de traitement par pompe à insuline.

## vi) Insulinothérapie en boucle fermée totalement automatisée

A ce jour, l'automatisation des systèmes de boucle fermée reste encore partielle (systèmes dits « hybrides »), avec nécessité d'intervention du patient dans certaines situations de variations rapides de la glycémie (au moment des repas ou lors d'une activité physique).

La première étude de boucle fermée complètement automatisée (sans déclaration des repas) (74) s'est en effet avérée efficace pour les périodes extra-prandiales, mais n'a pas été aussi efficace pour répondre aux besoins en insuline au cours des repas. L'augmentation rapide de la glycémie postprandiale est difficile à éviter en raison des retards inévitables dans la détection du glucose sous-cutané (en raison du temps de transport du glucose du sang vers l'interstitiel et du temps de traitement du capteur) et dans l'action de l'insuline (en raison de l'absorption variable et relativement lente des analogues de l'insuline à action rapide actuellement). Cela est à l'origine d'un pic post-prandial significatif au-dessus de la normale, avec un risque d'hypoglycémie secondaire étant donné l'action retardée de l'insuline (qui existe malgré la suspension d'administration d'insuline). Ce risque est d'autant plus majoré si le patient pratique de l'exercice physique après le repas (18,75).

Afin de limiter le délai d'action de l'insuline et donc les excursions glycémiques post-prandiales, plusieurs perspectives peuvent être envisagées comme l'utilisation d'une pompe intra-péritonéale en boucle fermée, d'analogues ultra-rapides ou de systèmes bi-hormonaux. L'amélioration de la réactivité des algorithmes face aux variations rapides de la glycémie pourrait également être une des pistes à envisager.

### (1) Pompe intra-péritonéale en boucle fermée

Du fait d'une résorption plus physiologique de l'insuline par voie péritonéale, le développement d'un système de perfusion intrapéritonéale d'insuline en boucle fermée à partir d'une pompe implantée associée à un capteur de glucose sous-cutané contrôlée par un algorithme paraît envisageable et permettrait de réduire le délai d'action de l'insuline injectée. Ce dispositif permettrait également d'améliorer le contrôle glycémique notamment en diminuant l'incidence des hypoglycémies sévères et la variabilité du glucose (diminution de l'ampleur et de la durée du pic post-prandial) (30,31).

La faisabilité d'utilisation d'une pompe implantable en boucle fermée semi-automatisée a été démontrée dans l'étude de Renard et al (143), réalisée auprès de 8 diabétiques de type 1 en milieu hospitalier.

L'étude pilote non randomisée de Dassau et al. (144) réalisée auprès de 10 adultes diabétiques de type 1, sans annonce des repas (boucle fermée totalement automatisée), a quant à elle montré des capacités de contrôle glycémique supérieures à celle de la voie sous-cutanée, y compris en post-prandial : TIR significativement plus élevé (65,7% vs 43,9%), glycémie moyenne réduite (190 mg/dl à 151 mg/dl), TAR réduit (32,4% vs 53,5%), sans augmentation du temps en hypoglycémie (2,5% vs 4,1% (p = 0,42)).

## (2) Analogues ultra-rapides

L'utilisation d'analogues ultra-rapides apparaît comme une solution envisageable du fait de leur maniabilité rapide face à des besoins d'insuline variants rapidement. Cela pourrait résoudre le décalage temporel lors de la perfusion d'insuline.

Cependant, ils n'ont pour le moment pas montré d'efficacité supérieure par rapport aux analogues d'action rapide disponibles actuellement (145).

## (3) Systèmes bi-hormonaux

### a. Insuline-glucagon

L'utilisation de systèmes bi-hormonaux (boucle fermée bi-hormonale ou à double hormone) insuline-glucagon apparaît comme une solution envisageable afin de limiter l'incidence des hypoglycémies.

Ces systèmes associent une perfusion d'insuline sous-cutanée de manière plus ou moins agressive (étant donné la capacité du glucagon d'atténuer la sur-administration d'insuline), et une perfusion de glucagon en sous-cutané lorsque qu'une hypoglycémie est détectée ou prédite (en plus de la fonction prédictive d'arrêt d'administration d'insuline avant hypoglycémie).

Des études ont montré des avantages de l'utilisation de systèmes bi-hormonaux comparativement aux systèmes mono-hormonaux, avec notamment une réduction plus

importante du risque d'évènements hypoglycémiques, y compris pendant l'activité physique (146).

La supériorité des systèmes bi-hormonaux a également été retrouvée dans deux méta-analyses (Bekiari et al (93), Weisman et al (94)) avec une augmentation du TIR sur 24h supérieure de 6,63% et 8,46% respectivement.

Ces résultats sont néanmoins limités par le peu d'études comparant directement ces deux systèmes.

De plus, ces dispositifs sont complexes avec la nécessité d'une deuxième pompe pour la délivrance du glucagon et du fait de l'instabilité du glucagon à température ambiante (set de perfusion devant être changé toutes les 24h) (75).

#### b. Insuline-Amyline

L'amyline est une hormone physiologiquement sécrétée au moment des repas par la cellule bêta (détruite dans le diabète de type 1) qui freine la sécrétion post-prandiale de glucagon, régule la production hépatique de glucose, retarde la vidange gastrique et augmente la satiété (64).

Plusieurs études réalisées en milieu hospitalier suggèrent que le Pramlintide en combinaison avec de l'insuline limite les excursions glycémiques post-prandiales, en retardant le pic post-prandial (64) : une étude randomisée de 24h, a montré comparativement au placebo une réduction de la glycémie moyenne sur 24h passée de 174,6 mg/dl à 153 mg/dl (soit -21,6 mg/dl) et une diminution de la variabilité glycémique, en raison principalement d'une réduction marquée du pic post-prandial (147).

Dans un autre essai, le Pramlintide associé à l'insuline a retardé le pic post-prandial (2,5h contre 1,5h) tout en limitant l'amplitude de l'excursion glycémique (88 mg/dl contre 113 mg/dl) par rapport à l'insuline seule (148).

A noter que les effets indésirables les plus courants du Pramlintide sont des symptômes digestifs tels que les nausées et les vomissements.

### c. Insuline-GLP1

Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont des traitements utilisés largement dans le diabète de type 2. Ces traitements miment l'action du GLP-1 en se fixant sur son récepteur et entraînent une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution du glucagon. Cela a pour effet une augmentation de la satiété, une diminution de la vidange gastrique, avec pour conséquence une perte de poids, et une diminution des excursions glycémiques post-prandiales (149). Ces traitements ont également démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les DT2 (150).

Quelques études de courte durée ont comparé l'association d'un analogue du GLP-1R et de l'insuline en boucle fermée, au traitement par insuline seule, en supposant que cette association puisse limiter les excursions glycémiques post-prandiales.

Une étude de très courte durée, réalisée auprès de 11 patients, a notamment montré une réduction des glycémies moyennes et post-prandiales (passées de 159,7 mg/dl à 144,6 mg/dl) lors de l'utilisation du Liraglutide associé à l'insuline (151).

## 5) Question de recherche

Les systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée hybride sont disponibles depuis peu en France pour le traitement des diabétiques de type 1. L'organisation des centres et la formation des patients sont cruciales pour l'obtention de bons résultats.

Nous avons voulu évaluer l'efficacité et la sécurité de deux systèmes de boucle fermée hybride dans des conditions de vie réelle dans notre centre.

L'initiation de ces systèmes s'est appuyée sur les recommandations proposées par la Société Francophone du Diabète.

# MATERIELS et METHODES

## 1) Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, monocentrique, dans des conditions de vie réelle, afin d'évaluer chez des patients diabétiques de type 1 sous pompe à infusion sous-cutanée d'insuline l'impact d'une boucle fermée hybride sur l'équilibre glycémique 6 mois après son initiation.

Les patients ayant bénéficié de la mise en place d'un système en boucle fermée dans le service de Diabétologie adulte du CHU de Toulouse entre janvier 2021 et septembre 2021 ont été évalués afin d'être inclus dans l'étude.

Les critères d'inclusion comprenaient les adultes ( $\geq 18$  ans) diabétiques de type 1 depuis plus d'un an, ayant une expérience de traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline d'au moins 6 mois, une HbA1c  $\leq 10\%$  et des données de suivi disponibles à 6 mois. Le recrutement a été réalisé sans critère lié aux antécédents d'évènements hypoglycémiques sévères.

Au total, sur les 46 patients ayant bénéficié de la mise en place d'un système en boucle fermée, 45 patients répondaient aux critères d'inclusion. Un patient n'ayant pas bénéficié d'un traitement par pompe à insuline avant la mise en place de ce système a été exclu.

Les 45 patients inclus ont été équipés du système 780G (n = 25) ou du système CONTROL-IQ (n = 20) et ont été suivis pendant une durée de 6 mois à partir de l'activation du système. L'étude s'est étendue jusqu'en avril 2022.

Parmi les patients porteurs du système 780G, une patiente a débuté une grossesse lors du premier mois de suivi et a finalement été exclue de l'analyse finale. Une analyse de ses résultats de manière indépendante sera présentée ci-dessous.

Les systèmes étant non remboursés au moment de la réalisation de l'étude, les patients ont pu en bénéficier grâce à des dons de matériel par le fabricant Medtronic (13 patients), grâce à des dons de matériel par les prestataires de santé à domicile (pour 20

patients à l'issue du protocole SATURN et pour 9 patients du système 780G) ou en s'auto-finançant le capteur Guardian Sensor 3 (pour 2 patients porteurs du système MINIMED 780G).

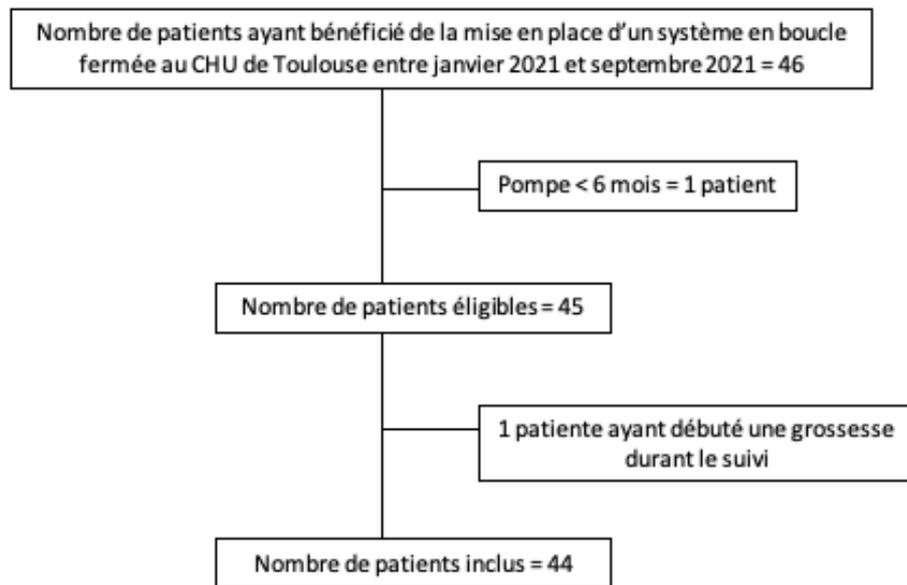


Figure 19 : Diagramme de flux

## 2) Organisation de la mise en place de la boucle fermée

La mise en place du système d'insulinothérapie en boucle fermée a été réalisée au sein du service de Diabétologie du CHU de Toulouse (centre initiateur) et a nécessité la coordination d'une équipe pluridisciplinaire expérimentée associant plusieurs acteurs : diabétologues, infirmiers (IDE), infirmier de pratique avancée, diététiciens, prestataire de santé à domicile (PSAD) et fabricants du dispositif.

Préalablement, les patients ont bénéficié d'une formation technique à domicile avec leur prestataire sur le maniement de la pompe et des capteurs. Le changement de leur ancienne pompe et/ou du type d'insuline utilisé a également été réalisé lorsque cela était nécessaire. En effet, seules la NOVORAPID et l'HUMALOG sont pour le moment utilisables avec ces systèmes.

La mise en place et l'activation a été réalisée de manière différente entre les deux systèmes, notamment en raison de la nécessité d'un historique minimum de 48 heures (à 7 jours) de données en mode manuel sous capteur pour démarrer le SmartGuard pour le système MINIMED 780G.

Une partie de l'éducation des patients des deux systèmes a également été réalisée de manière spécifique au modèle, les algorithmes étant différents.

a) Système MINIMED 780G

Les patients ont bénéficié initialement d'une hospitalisation de 2,5 jours (à l'exception de 3 patients ayant bénéficié d'une hospitalisation de 5 jours pendant laquelle une formation à l'insulinothérapie fonctionnelle et/ou un changement de pompe à insuline a également été réalisé).

Les patients ont été formés à l'utilisation de la pompe MINIMED 780G couplée aux capteurs Guardian Sensor 3, et seule l'activation du mode manuel, permettant l'arrêt du débit de base avant la survenue d'une hypoglycémie, a été réalisée à ce stade.

Lors de cette hospitalisation, les patients ont bénéficié d'entretiens individuels (médical, infirmier et diététique) et ont participé à plusieurs séances d'éducation collectives dispensées par une équipe pluridisciplinaire (médecins, infirmiers et diététiciens) sur la mise en place du capteur, la gestion du matériel et le remplacement du capteur, l'algorithme, les calibrations, la programmation des fonctions de bases, les alarmes, l'adaptation des doses, le resucrage adapté, la gestion de l'hyperglycémie avec acétone, la gestion de l'activité physique et l'utilisation de la plateforme Carelink Personal.

Ils ont également participé à un atelier diététique d'une durée d'environ 2 heures au cours duquel les compositions glucidiques des aliments, la notion d'index glycémique, l'évaluation des quantités de glucides consommés habituellement (grâce à des balances ménagères et des applications) et la méthode d'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) ont été revus. Les patients ont ensuite pu tester leur connaissance au cours de déjeuners organisés sous forme de buffet. Une adaptation des coefficients d'ITF de chaque repas a été réalisée si nécessaire grâce au journal alimentaire complété par le patient quelques jours avant l'hospitalisation, afin de limiter les hyper et hypoglycémies post-prandiales à l'origine d'un moins bon équilibre glycémique.

Une adaptation de leur débit de base a été également réalisée.

Le mode automatique a été activé une à deux semaines plus tard soit au cours d'une courte hospitalisation de 48 heures (pour les 9 premiers patients ayant bénéficié de ce système), soit en hospitalisation de jour (5 patients), soit en téléconsultation (11 patients). Une réévaluation des coefficients d'ITF, des débits de base et du comptage des glucides était également réalisée à ce moment-là.

En fonction du profil du patient, l'activation était parfois réalisée en ambulatoire avant la 2<sup>ème</sup> hospitalisation, ce qui a permis lors de celle-ci, d'évaluer la tolérance et l'efficacité du dispositif. Un partage des succès et des difficultés rencontrées lors des premiers jours d'utilisation était également réalisé en séance d'éducation collective.

#### b) Système CONTROL-IQ

Les patients équipés du système CONTROL-IQ ont bénéficié d'une seule hospitalisation (courte hospitalisation de 48 heures pour 3 patients ou en hospitalisation de jour pour les 17 patients restants) au cours de laquelle ils ont été formés à l'utilisation de la pompe Tandem t:slim couplée au Dexcom G6. Compte tenu de l'absence de période d'initialisation requise, l'activation du mode automatique a été réalisée d'emblée.

Lors de cette hospitalisation, les patients ont bénéficié, comme pour les patients équipés du système MINIMED 780G, d'entretiens individuels (médical, infirmier et diététique) et ont participé à plusieurs séances d'éducation collectives dispensées par une équipe pluridisciplinaire (médecins, infirmiers et diététiciens) sur la mise en place du capteur, la gestion du matériel et le remplacement du capteur, l'algorithme, la fonction CONTROL-IQ, les calibrations, la programmation des fonctions de bases, les alarmes, l'adaptation des doses, le resucrage adapté, la gestion de l'hyperglycémie avec acétone, la gestion de l'activité physique et l'utilisation de la plateforme Diasend.

Ils ont aussi participé à un atelier diététique similaire à celui du système MINIMED 780G et une adaptation de leur débit de base et de leur coefficients d'ITF a été réalisée si nécessaire.

### **3) Suivi**

Les patients ont été suivis pendant une durée de 6 mois à partir de l'activation du système. Le suivi a été réalisé de manière similaire pour les deux systèmes : suivi rapproché les deux premières semaines (1 à 3 téléconsultations) et suivi en consultation ou téléconsultation à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Lors de ce suivi, une analyse des paramètres d'équilibre glycémique et une adaptation des coefficients d'insulinothérapie fonctionnelle et des paramètres spécifiques à chaque système étaient réalisés si nécessaire. Les problèmes éventuels auxquels le patient était confronté étaient également analysés (discordance entre HbA1c et données du capteur, problème de cathéters...).

### **4) Objectifs et critères primaires et secondaires de jugement**

#### a) Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité sur l'équilibre glycémique de la boucle fermée hybride à 6 mois dans les conditions de mise en œuvre dans notre service.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité de la boucle fermée hybride sur l'équilibre glycémique à 1 et 3 mois, son impact sur les besoins en insuline, les facteurs associés à l'amélioration de l'équilibre et la sécurité du traitement.

#### b) Critères d'efficacité

Le critère de jugement principal est le pourcentage de temps dans la cible (TIR, time in range) entre 70 et 180 mg/dL à T6 comparé à T0.

Les critères de jugement secondaires sont :

- le pourcentage du TIR à T1 comparé à T0 et à T3 comparé à T0
- le pourcentage de temps en dessous de la cible < 70 mg/dl (TBR, time below range), le pourcentage de temps au-dessus de la cible > 180 mg/dl (TAR, time above range), le GMI (indicateur de gestion de glucose calculé sur la base de la concentration de

glucose moyenne du capteur sur le mois précédent en %), l'HbA1c (hémoglobine glyquée prélevée en laboratoire reflétant la glycémie des 3 derniers mois en %), le glucose moyen (en mg/dl), le coefficient de variation (mesurant la variabilité glycémique intra-journalière à court-terme et calculé par le ratio de l'écart type rapporté à la moyenne s'exprimant en %), et la quantité d'insuline quotidienne : à T6 comparé à T0, à T1 comparé à T0, et à T3 comparé à T0

- le pourcentage de patients à l'objectif des cibles définies selon le consensus international (TIR > 70%, TBR < 4%, TAR < 25%, GMI < 7%, CV ≤ 36%, HbA1c < 7%) (42,43) à T6 comparé à T0, à T1 comparé à T0, et à T3 comparé à T0

Nous avons également étudié la relation entre l'HbA1c initiale (< 7,5%, ≥ 7,5%), le sexe (homme/femme), l'âge (3 sous-groupes : 19-39 ans, 40-54 ans, 55-73 ans), l'ancienneté du diabète (3 sous-groupes : 8-20 ans, 21-33 ans, 34-63 ans), le système de boucle fermée (Minimed 780G ou Control-IQ), la pratique de l'ITF (3 niveaux : non pratiquant, intermédiaire, expert) et le critère de jugement principal.

#### c) Critères de sécurité

Les critères de sécurité incluent la survenue d'évènements aigus tels que les hypoglycémies sévères et les acidocétoses diabétiques.

### 5) Recueil de données

Les caractéristiques des patients ont été recueillies à partir de leur dossier médical.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, le surpoids était défini par un IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité par un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, l'HTA par une tension artérielle ≥ 140/90 mmHg confirmée à plusieurs reprises et nécessitant un traitement, la dyslipidémie par un LDL-cholestérol non à l'objectif selon les recommandations et nécessitant le recours à un traitement. Un antécédent familial cardiovasculaire précoce était défini par la présence d'un infarctus du myocarde (IDM) < 55 ans chez l'homme ou < 65 ans chez la femme au premier degré. L'âge > 50 ans chez l'homme ou > 60 ans chez la femme, le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 mois faisaient également parti des facteurs de risque cardiovasculaire recherchés.

Le grade podologique est défini par plusieurs stades : 0 (absence de neuropathie sensitive, test au monofilament normal), 1 (neuropathie sensitive isolée, test au monofilament anormal), 2 (neuropathie sensitive associée à une artériopathie des membres inférieurs et/ou à une déformation du pied), 3 (antécédent d'ulcération du pied évoluant depuis plus de 4 semaines et/ou d'amputation).

L'hypoglycémie sévère est définie par la nécessité d'une tierce personne pour se resucrer.

Le recueil de la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) à T0 a été réalisé avant que les patients bénéficient d'un apprentissage ou d'une révision de l'insulinothérapie fonctionnelle, à partir de fiches diététiques remplies par les diététiciennes du service de Diabétologie du CHU de Toulouse au cours d'entretiens individuels avec le patient.

Ce paramètre a été différencié en 3 niveaux de compétence :

- Niveau 0 = patient ne pratiquant pas l'insulinothérapie fonctionnelle, ne comptant pas les glucides
- Niveau 1 = patient comptant les glucides mais avec une mauvaise estimation, un comptage à l'œil
- Niveau 2 = patient expert dans le calcul des glucides, réalisant peu d'erreurs dans le comptage

Les données métaboliques au temps 0 ont été recueillies en moyenne sur une période de 28 jours avant la mise en place du système (ou d'au moins 14 jours lorsque les données sur 28 jours n'étaient pas disponibles (13 patients)). Ces dernières ont été recueillies à partir de la mesure d'autosurveillance utilisée antérieurement par le patient (capteurs Freestyle Libre, Dexcom G6 ou Enlite). Lorsque l'accès aux données du dispositif de surveillance glycémique antérieur n'était pas disponible, les données T0 ont été recueillies au moment de l'utilisation du système en boucle ouverte, avant son activation en boucle fermée, sur une période moyenne de 14 jours (10 patients).

Le recueil des données de suivi a été réalisé au 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois, sur la période des 28 jours précédents. Ces données ont été collectées à partir des plateformes de déchargement

de données dédiées (Carelink pour le système MINIMED 780G, Diasend/Glooko pour le système CONTROL-IQ).

Les données de l'utilisation du mode automatique n'étant pas disponibles sur les plateformes de suivi pour le système CONTROL-IQ, seul le pourcentage d'activité du capteur de mesure continue du glucose sur 24 heures a été recueilli pour ces patients.

## **6) Analyses statistiques**

La description des variables à T0, T1, T3 et T6 a été réalisée selon les indicateurs usuels : moyenne pour les indicateurs de tendance centrale et écart type, valeurs minimales et maximales pour les indicateurs de dispersion.

Les variables quantitatives ont ensuite été comparées par un test T de student : cela a concerné le critère de jugement principal « pourcentage de temps dans la cible (TIR, time in range) entre 70 et 180 mg/dL à T6 comparé à T0 » et les critères secondaires « pourcentage du TIR à T1 comparé à T0, et à T3 comparé à T0 ; pourcentage du TBR, pourcentage du TAR, GMI (%), HbA1c (en %), glucose moyen (en mg/dl), coefficient de variation (en %), et quantité d'insuline quotidienne à T6 comparé à T0, à T1 comparé à T0, et à T3 comparé à T0 ».

Le critère secondaire « pourcentage de patients à l'objectif des cibles définies selon le consensus international (TIR > 70%, TBR < 4%, TAR < 25%, GMI < 7%, CV ≤ 36%, HbA1c < 7%) » a été décrit à l'aide d'un test exact de Fischer prenant en compte les données appariées.

Les associations en sous-groupes ont été testées soit à l'aide d'un test de Mann & Whitney, soit à l'aide d'un test de Krustal-Wallis.

Concernant l'ensemble des tests statistiques, une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme statistiquement significative.

## **7) Cas particulier d'une patiente enceinte**

Comme décrit précédemment, parmi les patients porteurs du système MINIMED 780G, une patiente a débuté une grossesse au cours du premier mois de suivi. Cette patiente a alors été exclue de l'analyse finale.

Il a tout de même été convenu avec l'ensemble de l'équipe médicale et l'accord de la patiente de poursuivre l'utilisation de ce système.

Nous avons poursuivi le suivi de cette patiente pendant les 6 mois consacrés à l'étude et nous nous sommes également intéressés à la suite de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

Chez cette patiente, l'objectif glycémique a été réglé à 100 mg/dl (objectif minimal programmable) et la durée d'insuline active à 2 heures. L'alerte hyperglycémie a été réglée à 160 mg/dl et l'arrêt hypoglycémie au seuil de 55 mg/dl.

Le recueil des données a été réalisé de manière similaire aux autres patients, après modification des plages glycémiques cibles : TIR entre 63-140 mg/dl, TBR < 63 mg/dl, TAR > 140 mg/dl.

# RESULTATS

## 1) Description de la population

La population d'étude est composée de 44 patients adultes diabétiques de type 1 ayant une expérience de traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline d'au moins 6 mois et une HbA1C  $\leq$  10%.

Avant la mise en place du système, les patients utilisaient, en association au traitement par insuline, un système flash d'autosurveillance du glucose (Freestyle Libre pour 32 patients), ou une mesure continue du glucose (capteur Enlite pour 11 patients, capteur Dexcom G6 pour 1 patient). 11 patients porteurs du capteur Enlite ou du capteur Dexcom G6 bénéficiaient de l'activation du mode arrêt avant hypoglycémie, limitant le risque hypoglycémique.

11 patients inclus avaient participé au protocole de recherche clinique sur le pancréas artificiel DIABELOOP SP7 ou SP8 (qui a été suspendu en raison de l'infection à la COVID-19) et 25 patients inclus participaient également à un autre protocole d'étude : SATURN pour la totalité des patients porteurs du système CONTROL-IQ et EQOL pour 5 patients porteurs du système 780G.

Le protocole SATURN est une étude interventionnelle à risques et contraintes minimales, nationale, multicentrique, longitudinale et non comparative. Son objectif principal est d'évaluer la satisfaction et l'expérience vis-à-vis de la prise en charge par les prestataires de santé à domicile (PSAD), après 1 et 3 mois de suivi du patient diabétique de type 1 équipé d'un système de délivrance automatisée de l'insuline en « boucle fermée » (ou « pancréas artificiel ») dans des conditions normales d'utilisation.

Le protocole EQOL, quant à lui, est une étude non-interventionnelle post-commercialisation, prospective, simple bras, multicentrique, non randomisée. Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité du système MINIMED 780G sur le contrôle glycémique et son impact sur la qualité de vie des patients dans le traitement du diabète de type 1, en vie réelle en France. Son objectif principal est d'évaluer si le système MINIMED 780G en boucle fermée ou mode

automatique augmente la proportion de temps passé dans la cible à 6 mois par rapport au système MINIMED 780G en boucle ouverte utilisé en baseline.

Ces deux protocoles en vie réelle n'ont pas eu d'impact sur les modalités d'organisation de la mise en place de la boucle fermée et de son suivi dans notre service.

La moyenne d'âge des patients est de 45,7 ans, avec une population majoritairement masculine (59,1%), vivant dans des zones urbanisées (61,4%) et avec au moins une personne ressource (93,2%).

Les catégories socio-professionnelles les plus représentées sont les cadres ou exerçant une profession intellectuelle supérieure (36,4%), suivis des retraités (15,9%) et des professions intermédiaires (15,9%).

L'ancienneté du diabète varie entre 8 ans et 61 ans et l'ancienneté du traitement par pompe à injection sous-cutanée d'insuline ou par pompe implantable varie entre 1 an et 37 ans.

La plupart des patients ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire (39 patients, soit 86,4%).

50% des patients n'ont pas de complication de leur diabète. La rétinopathie diabétique est la complication la plus fréquente : 17 des 22 patients présentant au moins une complication ont une rétinopathie diabétique (soit 77,3%).

3 patients ont fait une hypoglycémie sévère dans les 6 mois précédents et aucun patient n'a fait d'acidocétose dans les 6 mois précédents.

Sur le plan métabolique, le temps dans la cible (TIR) moyen initial est de 61,6%, avec un temps en hypoglycémie (TBR) de 3,7%, et un temps au-dessus de la cible (TAR) de 34,8%. L'HbA1c moyenne initiale est de 7,24% avec des valeurs comprises entre 5,9% et 8,9%. Le GMI est de 7,21%, la glycémie moyenne de 162 mg/dl, le coefficient de variation de 36,5%, et la dose totale quotidienne d'insuline de 50,2 U en moyenne.

Le capteur de mesure continue du glucose était actif 91% du temps sur 24h.

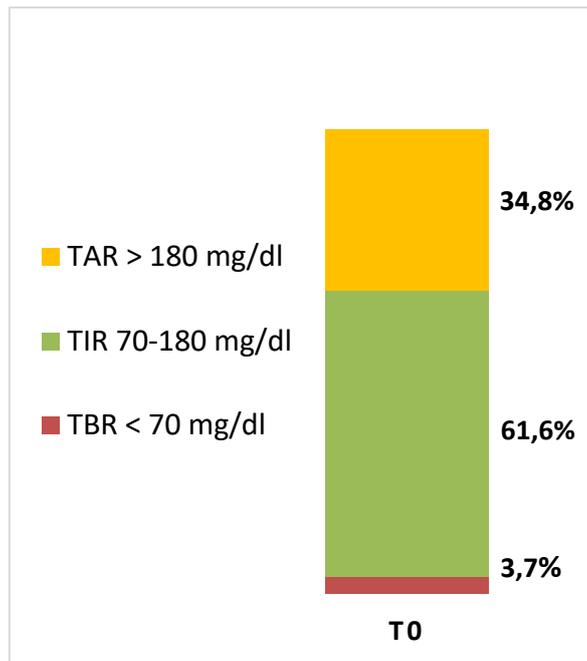


Figure 20 : Temps dans les différentes cibles (TIR, TAR, TBR) au temps 0

Les caractéristiques cliniques et métaboliques de la population sont exposées dans les tableaux 15 et 16. Une description des deux systèmes d'étude est également représentée.

Tableau 15 : Caractéristiques cliniques de la population

	780G + CONTROL-IQ (n=44)	780G (n=24)	CONTROL-IQ (n=20)
<b>Âge (années)</b>	45,7 ± 14 (19-73)	48,9 ± 16 (19-73)	41,9 ± 10,9 (29-71)
<b>Sexe</b>			
- Femme	18 (40,9%)	12 (50%)	6 (30%)
- Homme	26 (59,1%)	12 (50%)	14 (70%)
<b>Ancienneté du diabète (années)</b>	28 ± 14 (8-61)	30 ± 15 (10-54)	25,5 ± 12 (8-61)
<b>Durée traitement par pompe (années)</b>	14,6 ± 9,7 (1-37)	17,7 ± 10,5 (4-37)	10,8 ± 7,1 (1-32)
<b>Poids (kg)</b>	81,1 ± 14,2 (53-104,3)	81 ± 13,2 (53-102)	81,2 ± 15,7 (59-104,3)
<b>IMC (kg/m2)</b>	26,9 ± 3,4 (20,4-34,9)	27,3 ± 3,2 (20,7-31,9)	26,5 ± 3,7 (20,4-34,9)
<b>Catégorie socio-professionnelle</b>			
- Agriculteur exploitant	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- Artisan commerçant et chef d'entreprise	5 (11,4%)	3 (12,5%)	2 (10%)
- Cadre et profession intellectuelle supérieure	16 (36,4%)	6 (25%)	10 (50%)
- Profession intermédiaire	7 (15,9%)	4 (16,7%)	3 (15%)
- Employé	4 (9,1%)	1 (4,2%)	3 (15%)
- Ouvrier	1 (2,3%)	1 (4,2%)	0 (0%)
- Retraité	7 (15,9%)	6 (25%)	1 (5%)
- Élève, étudiant	2 (4,6%)	2 (8,3%)	0 (0%)
- Chômeur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- Sans activité	2 (4,6%)	1 (4,2%)	1 (5%)

<b>Mode de vie</b>			
- Rural	17 (38,6%)	12 (41,7%)	7 (35%)
- Urbain	27 (61,4%)	14 (58,3%)	13 (65%)
- Vit avec une personne ressource	41 (93,2%)	23 (95,8%)	18 (90%)
- Vit seul et dispose d'une personne ressource vivant à proximité	3 (6,8%)	1 (4,2%)	2 (10%)
- Vit seul et ne dispose pas de personne ressource	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Diabète compliqué</b>	22 (50%)	13 (54,2%)	9 (45%)
<b>Complications microvasculaires</b>			
- Rétinopathie	17 (38,6%)	11 (45,8%)	6 (30%)
- Néphropathie	2 (4,6%)	1 (4,2%)	1 (5%)
- Neuropathie périphérique	5 (11,4%)	3 (12,5%)	2 (10%)
- Neuropathie autonome	4 (9,1%)	2 (8,3%)	2 (10%)
- Gastroparésie	2 (4,6%)	1 (4,2%)	1 (5%)
<b>Complications macrovasculaires</b>			
- Cardiopathie ischémique	4 (9,1%)	2 (8,3%)	2 (10%)
- AOMI	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (5%)
<b>Grade podologique</b>			
- 0	42 (95,5%)	24 (100%)	18 (90%)
- 1	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (5%)
- 2	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (5%)
- 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>			
- Surpoids (25-30 kg/m <sup>2</sup> )	25 (56,8%)	15 (62,5%)	10 (50%)
- Obésité (> 30 kg/m <sup>2</sup> )	8 (18,1%)	5 (20,8%)	3 (15%)
- Âge (femme > 60ans, homme > 50ans)	14 (31,8%)	11 (45,8%)	3 (15%)
- Dyslipidémie	14 (31,8%)	10 (41,7%)	4 (20%)
- Antécédent familial précoce au 1 <sup>er</sup> degré (IDM < 55 ans chez l'homme, < 65 ans chez la femme)	2 (4,6%)	2 (8,3%)	0 (0%)
- Tabagisme actif ou sévère < 3 ans	4 (9,1%)	2 (8,3%)	2 (10%)
- HTA	15 (34,1%)	11 (45,8%)	4 (20%)
<b>Hypoglycémie sévère dans les 6 derniers mois</b>	3 (6,8%)	3 (12,5%)	0 (0%)
<b>Acidocétose dans les 6 derniers mois</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Ancien capteur de surveillance glycémique</b>			
- Freestyle Libre	32 (72,7%)	14 (58,3%)	18 (90%)
- Enlite	11 (25%)	10 (41,6%)	1 (5%)
- Dexcom G6	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (5%)
<b>Participation protocole DIABELOOP</b>	11 (25%)	4 (16,7%)	7 (35%)
<b>Niveau d'ITF</b>			
- 0 (non pratiquant)	8 (18,2%)	6 (25%)	2 (10%)
- 1 (intermédiaire)	22 (50%)	11 (45,8%)	11 (55%)
- 2 (expert)	14 (31,8%)	7 (29,2%)	7 (35%)

Tableau 16 : Caractéristiques métaboliques de la population

	780+control IQ (n=44)	780G (n=24)	Control IQ (n=20)
<b>TIR T0 (%)</b>	61,6 ± 11,3 [31-77]	61,5 ± 10,8 [31-76]	61,7 ± 12 [40-77]
<b>TBR T0 (%)</b>	3,7 ± 3,1 [0-13]	2,5 ± 1,7 [0-6]	5,1 ± 3,8 [0-13]
<b>TAR T0 (%)</b>	34,8 ± 12,2 [14-69]	36,1 ± 11,5 [20-69]	33,3 ± 13,1 [14-56]
<b>DTQ d'insuline T0 (U)</b>	50,2 ± 18,7 [24-95]	52,8 ± 18,5 [24-95]	48,1 ± 19,1 [25-87]
<b>GMI T0 (%)</b>	7,21 ± 0,47 [6,3-8,6] n = 43 <sup>b</sup>	7,26 ± 0,43 [6,6-8,6] n = 23	7,15 ± 0,52 [6,3-8]
<b>HbA1C T0 (%)</b>	7,24 ± 0,73 [5,9-8,9]	7,36 ± 0,65 [6,1-8,9]	7,09 ± 0,82 [5,9-8,3]
<b>Glucose moyen T0 (mg/dl)</b>	162 ± 19 [127-222] n = 43	164 ± 19 [137-222] n = 23	159 ± 20 [127-198]
<b>CV T0 (%)</b>	36,5 ± 3,7 [28,9-45,8] n = 40	35,7 ± 3,8 [28,9-44,3] n = 23	37,7 ± 3,3 [31-45,8] n = 17
<b>Données CGM recueillies T0 (%)<sup>c</sup></b>	91 ± 10 [56-100]	88 ± 11,7 [56-100]	94 ± 6,4 [74-100]

TIR (Time in Range, %), TBR (Time Below Range, %), TAR (Time Above Range, %), DTQ d'insuline (dose totale quotidienne d'insuline, unités), GMI (Glucose Management Indicator, %), HbA1C (Hémoglobine glyquée, %), glucose moyen (mg/dl), CV (coefficient de variation, %), CGM (Continuous glucose monitoring)

<sup>a</sup> moyenne ± écart type [valeur min-max]

<sup>b</sup> nombre de patients analysés du fait de données manquantes à T0

<sup>c</sup> Pourcentage d'activité du capteur de mesure continue du glucose sur 24h

## 2) Critères d'efficacité

### a) Critère primaire

Le critère de jugement principal correspond au **pourcentage de temps dans la cible** (TIR, time in range) entre 70 et 180 mg/dl, évalué par la mesure continue de glucose et **comparé entre le T0 et le T6 mois**.

L'utilisation du système d'insulinothérapie en boucle fermée a permis une **augmentation moyenne significative du TIR de 13,3% à 6 mois comparé au temps 0 (74,9% vs 61,6%, p < 0,0001), soit environ 190 min de plus dans la cible par jour**.

Tableau 17 : Critère primaire

<b>TIR T0</b>	<b>TIR T6</b>	<b>Différence TIR T6/T0</b>	<b>p-value<sup>b</sup></b>
61,6 ± 11,3 [31-77] <sup>a</sup>	74,9 ± 9,1 [53-89]	13,3 ± 9,2 [-2-39]	p < 0,0001
TIR (Time in Range, %)			
<sup>a</sup> Moyenne +/- écart type [valeur min-max] en %			
<sup>b</sup> Test de student			

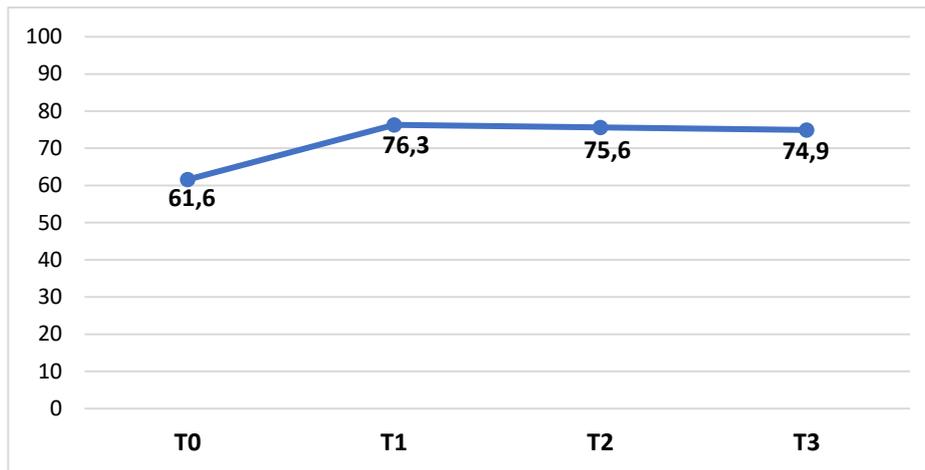


Figure 21 : Évolution du TIR (%) durant les 6 mois de suivi

b) Critères secondaires

**Les résultats détaillés figurent dans le tableau 18.**

L'amélioration du **TIR** est significative dès le premier mois d'activation du système : le TIR a augmenté de 61,6% à 76,3% à 1 mois comparé au T0, soit + 14,75% ( $p < 0,0001$ ).

Le **temps passé en hypoglycémie (TBR)** est passé de 3,7% à 1,8% à 6 mois comparé au T0, ce qui correspond à une réduction moyenne de 1,8% sur cette période (**soit environ 25 min par jour**,  $p < 0,0001$ ). **Le TBR a ainsi été divisé par deux après 6 mois de traitement en mode automatique.** Cette amélioration est significativement atteinte dès le premier mois de traitement (1,8 vs 3,7 %,  $p < 0,0001$ ).

Le **temps au-dessus de la cible (TAR)** a été significativement réduit en moyenne de 11,6% à 6 mois comparé au T0 (23,3% vs 34,8% à 6 mois, **soit environ 165 min par jour**,  $p < 0,0001$ ), correspondant à une **réduction d'environ 33% du TAR initial**. Cette amélioration est aussi significative dès le premier mois de traitement (21,9% vs 34,8%,  $p < 0,0001$ ).

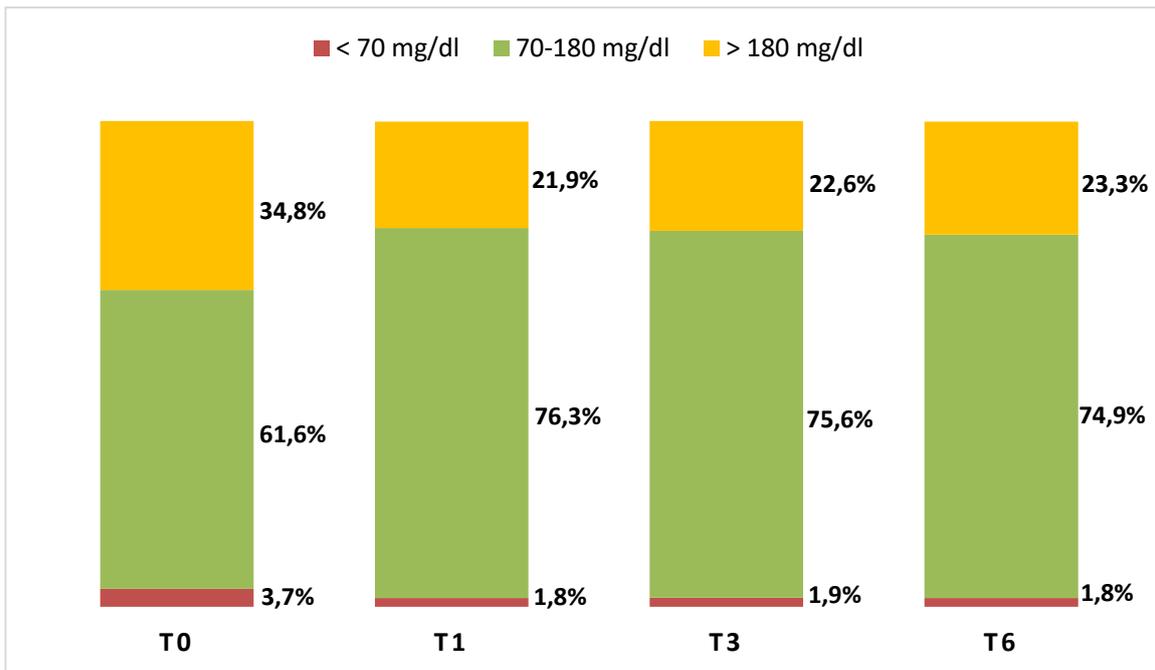


Figure 22 : Évolution du TIR, TBR, TAR (%) durant les 6 mois de suivi

Le **GMI** est passé de 7,21% initialement à 6,88% à 6 mois, soit une diminution de 0,32% ( $p < 0,0001$ ).

L'**HbA1c** est passée de 7,24% à 6,81%, **soit une diminution significative de 0,43%** à 6 mois comparé au T0 ( $p < 0,0001$ ). Celle-ci était significativement réduite dès le premier contrôle après 3 mois de traitement (6,78%,  $p < 0,0001$ ).

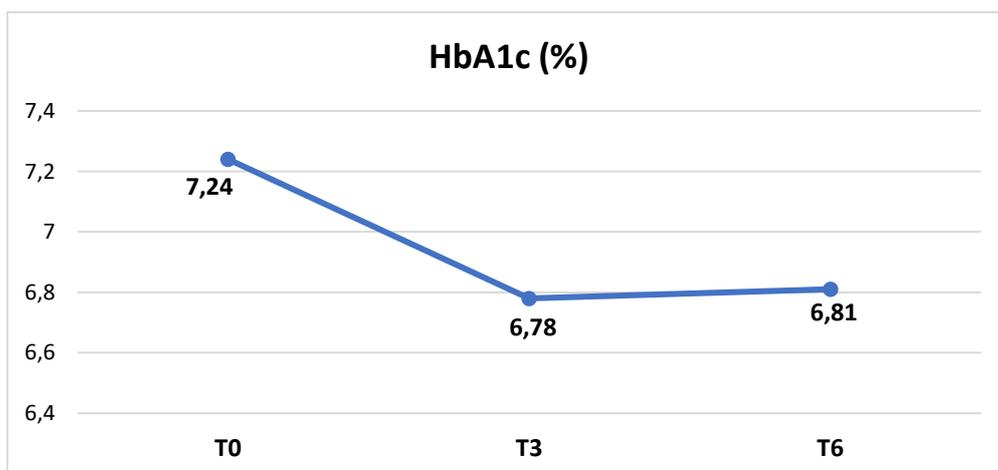


Figure 23 : Évolution de l'HbA1c (%) durant les 6 mois de suivi

Le **taux de glucose moyen** et le **coefficient de variation** ont également diminué de manière significative dans les différentes périodes étudiées : diminution de la glycémie moyenne de 12 mg/dl et diminution du CV de 3,5% à 6 mois comparé au T0.

L'amélioration de ces deux paramètres était également significative dès les premiers mois de traitement ( $p < 0,0001$ ).

La **dose totale quotidienne d'insuline** a quant à elle légèrement augmenté à T6 comparé au temps 0 (+3,3U,  $p = 0,009$ ), sans différence significative au premier et troisième mois ( $p = 0,45$  à T1 et  $p = 0,27$  à T3).

Le capteur de mesure continue du glucose (CGM) était **actif plus de 90% du temps sur 24 heures tout au long de l'étude** (91% à T0, 94% à M1, 94,3% à M6).

Le mode automatique était activé plus de 95% du temps à 1 mois, 3 mois et 6 mois (96%, 98%, et 99% respectivement) pour les patients porteurs du systèmes MINIMED 780G (les données n'étant pas disponibles sur les plateformes pour les patients porteurs du système CONTROL-IQ).

Tableau 18 : critères secondaires

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T3</b>	<b>T6</b>	<b>Différence T1/T0</b>	<b>Différence T3/T0</b>	<b>Différence T6/T0</b>	<b>p-value<sup>c</sup></b>
<b>TIR</b>	61,6 ± 11,3 [31-77]	76,3 ± 7,5 [57-91]	75,6 ± 8,2 [55-90]	/	14,75 ± 9,9 [-7-44]	14 ± 10,3 [-3-47]	/	p < 0,0001
<b>TBR</b>	3,7 ± 3,1 [0-13]	1,8 ± 1,5 [0-5]	1,9 ± 1,5 [0-6]	1,8 ± 1,7 [0-7]	-1,8 ± 3 [-11-2]	-1,7 ± 2,7 [-11-3]	-1,8 ± 3 [-11-4]	p < 0,0001
<b>TAR</b>	34,8 ± 12,2 [14-69]	21,9 ± 7,3 [8-39]	22,6 ± 8,1 [7-42]	23,3 ± 9,4 [7-47]	-13 ± 10,6 [-45-11]	-12,3 ± 10,7 [-48-4]	-11,6 ± 9,9 [-39-4]	p < 0,0001
<b>GMI</b>	7,21 ± 0,47 [6,3-8,6] n = 43 <sup>b</sup>	6,82 ± 0,22 [6,3-7,3]	6,85 ± 0,26 [6,4-7,6]	6,88 ± 0,33 [6,3-7,7]	-0,38 ± 0,37 [-1,6-0,4] n = 43	-0,35 ± 0,38 [-1,8-0,4] n = 43	-0,32 ± 0,34 [-1,4-0,3] n = 43	p < 0,0001
<b>HbA1C</b>	7,24 ± 0,73 [5,9-8,9]	/	6,78 ± 0,7 [5,1-8,2] n = 40	6,81 ± 0,6 [5,5-7,9] n = 43	/	-0,48 ± 0,49 [-1,5-0,4] n = 40	-0,43 ± 0,43 [-1,4-0,6] n = 43	p < 0,0001
<b>CV</b>	36,5% ± 3,7 [28,9-45,8] n = 40	32,4 ± 4,6 [23,2-42,3]	32,2 ± 3,9 [24,1-40,4]	32,5 ± 4,5 [22,7-42,4]	-3,8 ± 3,9 [-13,9-4,3] n = 40	-4,0 ± 4,4 [-13,1-4,9] n = 40	-3,5 ± 4,2 [-12,4-4,8] n = 40	p < 0,0001
<b>Glucose moyenne</b>	162 ± 19 [127-222] n = 43	147 ± 9 [127-168]	148 ± 11 [127-179]	149 ± 14 [125-185]	-15 ± 16 [-69-19] n = 43	-14 ± 16 [-74-13] n = 43	-12 ± 15 [-61-12] n = 43	p < 0,0001
<b>DTQ d'insuline</b>	50,2 ± 18,7 [24-95]	50 ± 21,2 [23-110,2]	51,4 ± 20,9 [22-117,3] n = 43	53,3 ± 23,4 [23,7-124,3] n = 42	-0,15 ± 7,2 [-21,3-17,8] p = 0,45	0,75 ± 7,8 [-17,1-22,3] n = 43 p = 0,27	3,3 ± 8,7 [-17,7-29,3] n = 42 p = 0,009	/

TIR (Time in Range, %), TBR (Time Below Range, %), TAR (Time Above Range, %), DTQ d'insuline (dose totale quotidienne d'insuline, unités), GMI (Glucose Management Indicator, %), HbA1C (Hémoglobine glyquée %), glucose moyenne (mg/dl), CV (coefficient de variation, %)

<sup>a</sup> Moyenne +/- écart type [valeur min-max]

<sup>b</sup> nombre de patients analysés du fait de données manquantes

<sup>c</sup> Test de student

Au total, au 6ème mois, 75% des patients atteignent l'objectif de TIR > 70%, 79,5% l'objectif de TBR < 4% et 61,4% l'objectif de TAR < 25%, contre respectivement 27,3%, 61,4% et 27,2% à l'inclusion. 55,8% des patients atteignent l'objectif d'HbA1c < 7% contre 31,8% initialement.

81,8% des patients atteignent l'objectif de coefficient de variation  $\leq 36\%$  contre 42,5% à l'inclusion.

Les tests sont statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ ) excepté pour le pourcentage de patients atteignant l'objectif de TBR à T6 comparé au T0.

59,1% des patients de notre étude ont atteint à la fois l'objectif de TIR > 70% et de TBR < 4%.

Au premier mois, 77,3% des patients atteignent déjà l'objectif de TIR > 70 %, 81,8% l'objectif de TBR < 4%, 70,5% l'objectif de TAR < 25%, 77,3% l'objectif de CV  $\leq 36\%$ .

67,5% des patients atteignent l'objectif d'HbA1c < 7% à 3 mois.

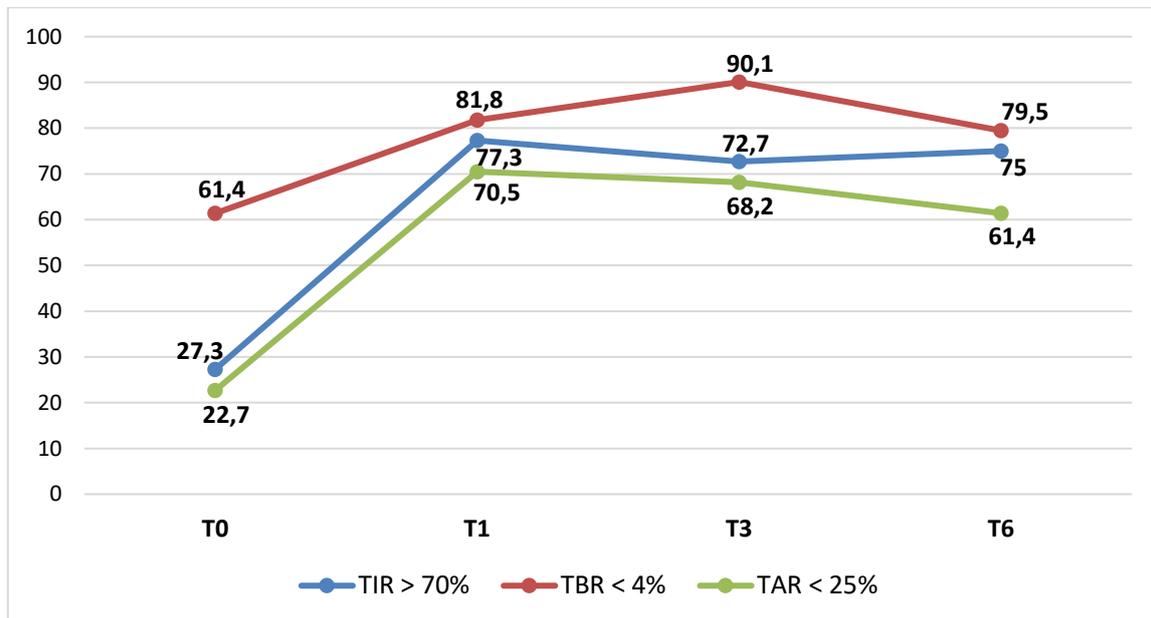


Figure 24 : Pourcentage de patients atteignant les objectifs recommandés par le consensus international sur le TIR, TBR et TAR

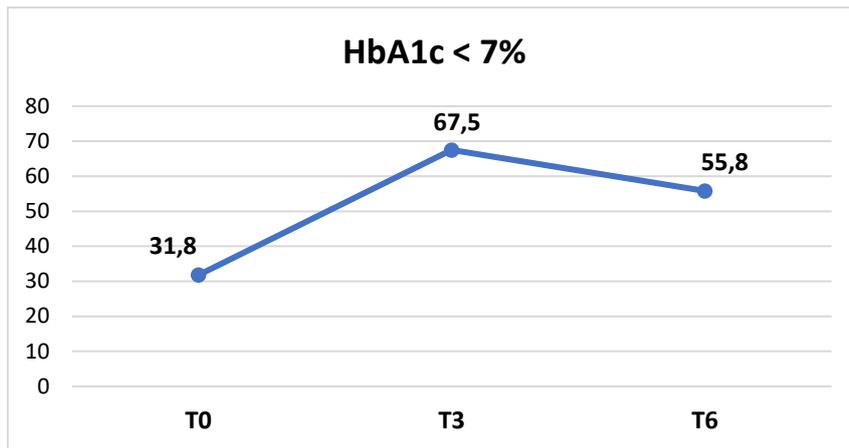


Figure 25: Pourcentage de patients atteignant les objectifs recommandés par le consensus international sur l'HbA1c

Tableau 19 : Pourcentage et nombre de patients atteignant les objectifs recommandés selon le consensus international

Paramètres		T0	T1	T3	T6
<b>TIR</b>	> 70%	12 (27,3%)	34 (77,3%)	32 (72,7%)	33 (75%)
<b>TBR</b>	< 4%	27 (61,4%)	36 (81,8%)	40 (90,1%)	35 (79,5%)
<b>TAR</b>	< 25%	10 (22,7%)	31 (70,5%)	30 (68,2%)	27 (61,4%)
<b>HbA1c</b>	< 7%	14 (31,8%)	/	27 (67,5%) n = 40	24 (55,8%) n = 43
<b>GMI</b>	< 7%	12 (27,9%) n=43	34 (77,3%)	31 (70,5%)	30 (68,2%)
<b>CV</b>	≤ 36%	17 (42,5%) n = 40	34 (77,3%)	35 (79,5%)	36 (81,8%)

Test exact de Fischer :  $p < 0,05$  pour tous les tests sauf TBR à T6 comparé à T0

Concernant les analyses en sous-groupes, **il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal en fonction du sexe, de l'âge, de l'ancienneté du diabète, du type de système de boucle fermée, de l'HbA1c initiale ou du niveau de pratique de l'ITF.**

Le TIR s'améliore de 12,6% chez les femmes et de 13,8% chez les hommes au 6<sup>ème</sup> mois comparé au temps 0, sans différence significative ( $p = 0,331$ ). Il n'existe pas non plus de différence significative sur le TIR au 6<sup>ème</sup> mois entre les deux sous-groupes ( $p = 0,077$ ).

Les patients ont été répartis en 3 tertiles en fonction de leur âge. Le TIR observé à T6 est significativement plus élevé chez les plus âgés : les patients âgés entre 55 et 73 ans

présentent un TIR de 81,1% à T6, contre respectivement 72,3% et 71,5% pour les sous-groupes d'âge entre 40-54 ans et entre 19-39 ans ( $p = 0,003$ ).

Le pourcentage d'augmentation du TIR de T0 à T6 n'est pas significativement différent entre les trois sous-groupes, même s'il semble exister une tendance d'amélioration plus importante chez les patients les plus âgés (15,3% vs respectivement 14,3% et 10,5%,  $p = 0,301$ ).

Les patients ont été répartis en trois tertiles en fonction de la durée d'évolution du diabète. Le TIR observé à T6 est significativement plus élevé chez ceux dont le diabète est plus ancien : les patients présentant une durée d'évolution du diabète entre 34 et 63 ans atteignent un TIR de 79,7% à T6 contre 72,9% et 71,8% pour les sous-groupes présentant une durée d'évolution du diabète entre 21-33 ans et entre 8-20 ans, respectivement ( $p = 0,025$ ). Le pourcentage d'augmentation du TIR de T0 à T6 n'est pas significativement différent entre les trois sous-groupes, même s'il semble exister une tendance d'amélioration plus importante chez les patients dont l'ancienneté du diabète est la plus importante (16,1% vs respectivement 12,5% et 11,1%,  $p = 0,158$ ).

Bien qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative, les patients porteurs du système MINIMED 780G tendent à avoir un TIR plus élevé à T6 (76,6% vs 72,8%,  $p = 0,859$ ) et à améliorer davantage leur TIR entre T0 et T6 par rapport aux patients porteurs du système CONTROL-IQ (+15,1% vs +11,2%,  $p = 0,08$ ).

Concernant l'HbA1c, les patients ayant une HbA1c < 7,5% à T0 présentent un TIR plus élevé à T6 (78,8% vs 67,9%,  $p < 0,001$ ). Il n'existe néanmoins pas de différence significative sur la proportion d'augmentation du TIR à T6 comparé à T0 entre les patients ayant une HbA1c initiale < 7,5% et  $\geq 7,5\%$  (+13% vs +13,8%,  $p = 0,391$ ).

Concernant le niveau de pratique de l'ITF, il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes (non pratiquant, intermédiaire et expert) en ce qui concerne le TIR à T6 ( $p = 0,272$ ). Le pourcentage d'augmentation du TIR de T0 à T6 n'est pas significativement différent entre les trois sous-groupes ( $p = 0,372$ ), même s'il semble exister une tendance d'amélioration plus importante chez les patients non pratiquants (+18% vs respectivement +13% et +11% pour les patients de niveau intermédiaire et les patients experts en ITF).

Tableau 20 : Analyses bivariées

Paramètres	Nombre de patients	TIR T0	TIR T6	p-value	Différence TIR T6/T0	p-value
<b>Total</b>	44	61,6 ± 11,3	74,9 ± 9,1	p < 0,001	13,3 ± 9,2	p < 0,001
<b>Sexe</b>						
Féminin	18	59,9 ± 11,6	72,5 ± 6,9	p = 0,077	12,6 ± 10,7	p = 0,331
Masculin	26	62,7 ± 11,1	76,5 ± 10,2		13,8 ± 8,2	
<b>Âge</b>						
19-39 ans	15	61,1 ± 12,1	71,5 ± 8,8	p = 0,003	10,5 ± 8,3	p = 0,301
40-54 ans	15	58,1 ± 12,3	72,3 ± 9,1		14,3 ± 10,4	
55-73 ans	14	65,9 ± 8	81,1 ± 6,1		15,3 ± 8,6	
<b>Ancienneté du diabète</b>						
8-20 ans	14	60,6 ± 12,8	71,8 ± 8,2	p = 0,025	11,1 ± 11,1	p = 0,158
21-33 ans	15	60,4 ± 11,3	72,9 ± 9,5		12,5 ± 8,2	
34-63 ans	15	63,6 ± 10,1	79,7 ± 7,9		16,1 ± 7,9	
<b>Système</b>						
Minimed 780G	24	61,5 ± 10,8	76,6 ± 7,1	p = 0,859	15,1 ± 9,4	p = 0,08
Control-IQ	20	61,7 ± 12	72,8 ± 10,9		11,2 ± 8,7	
<b>HbA1c</b>						
< 7,5%	28	65,8 ± 8,3	78,8 ± 5,3	p < 0,001	13 ± 8,3	p = 0,391
≥ 7,5%	16	54,1 ± 12	67,9 ± 10,2		13,8 ± 10,9	
<b>ITF</b>						
Niveau 0 (non pratiquant)	8	58,3 ± 15	76,3 ± 8,1	p = 0,272	18 ± 12,7	p = 0,372
Niveau 1 (intermédiaire)	22	63,2 ± 10,5	76,2 ± 9,6		13 ± 8,4	
Niveau 2 (expert)	14	60,9 ± 10,4	71,9 ± 8,7		11 ± 7,7	
<sup>a</sup> Test de Krustall Wallis						
<sup>b</sup> Test de Mann & Whitney						

### 3) Critères de sécurité

Au cours des 6 mois de suivi, aucun évènement métabolique aigu de type hypoglycémie sévère ou acidocétose diabétique ne s'est produit.

Tableau 21 : Critères de sécurité

	T0*	T6
<b>Hypoglycémie sévère</b>	3	0
<b>Acidocétose</b>	0	0
* Nombre de patients ayant présenté un évènement aigu dans les 6 mois précédents l'initiation de la boucle fermée		

#### 4) Analyse chez une femme enceinte

##### a) Description de la patiente

Tableau 22 : Caractéristiques cliniques et métaboliques de la patiente enceinte à T0

Caractéristiques cliniques	
Âge	27 ans
Ancienneté du diabète	20 ans
Durée traitement par pompe	6 ans
Poids	82 kg
IMC	29.1 kg/m <sup>2</sup>
Catégorie socio-professionnelle	Employée
Mode de vie	Urbain et vit avec une personne ressource
Complications	Rétinopathie panphotocoagulée de manière bilatérale
Facteurs de risque cardiovasculaire	Surpoids, tabagisme actif (arrêté pendant la grossesse)
Hypoglycémie sévère dans les 6 derniers mois	Aucune
Acidocétose dans les 6 derniers mois	Aucune
Ancien capteur de surveillance glycémique	Enlite
Niveau d'ITF	Intermédiaire (compte les glucides mais avec une mauvaise estimation, un comptage à l'œil)
Financement	Don de Medtronic
Caractéristiques métaboliques	
TIR (%)	34
TBR (%)	3
TAR (%)	63
DQT d'insuline (unités/jour)	98
GMI (%)	7,4
HbA1C (%)	7,9
Glucose moyen +/- écart type (mg/dl)	171 ± 70
CV (%)	40,9
Données CGM recueillies (%) <sup>a</sup>	90
<sup>a</sup> Pourcentage d'activité du capteur de mesure continue du glucose sur 24h	

La patiente est âgée de 27 ans et présente un diabète de type 1 depuis 20 ans, compliqué sur le plan microangiopathique d'une rétinopathie diabétique panphotocoagulée de manière bilatérale. Avant la mise en place du système d'insulinothérapie en boucle fermée, elle était traitée par une pompe à infusion sous-cutanée d'insuline (de type MINIMED 640G) associée au capteur de mesure du glucose ENLITE.

Son équilibre glycémique n'était pas optimal en pré-conceptionnel avec une HbA1c à 7,4% (pour un objectif < 6,5%), un TIR compris entre 63-140 mg/dl à 34%.

b) Résultats en boucle fermée

Les résultats détaillés de la patiente sont exposés dans le tableau 23.

L'utilisation du système d'insulinothérapie en boucle fermée a permis une **augmentation moyenne du TIR de 25% à 6 mois comparé au temps 0 (59% vs 34%), soit environ 360 min de plus dans la cible 63-140 mg/dl par jour. A T1 en tout début de grossesse (2SA), le TIR était de 46% et a augmenté à 57% puis 59% respectivement à 11SA (T3) et 24 mois (T6).**

Le **temps passé en hypoglycémie (TBR)** est passé de 3% à 2% entre T0 et T6, et le **TAR** a été réduit de 24% à T6 comparé à T0 (39% vs 63%), soit d'environ 5h45 par jour.

Le **GMI** est passé de 7,4% initialement à 6,6% à 6 mois, soit une diminution de 0,8%. Le taux de glucose moyen a été réduit de 35 mg/dl.

L'**HbA1c** est quant à elle passée de 7,9% à 6,3%, soit une diminution de 1,6%.

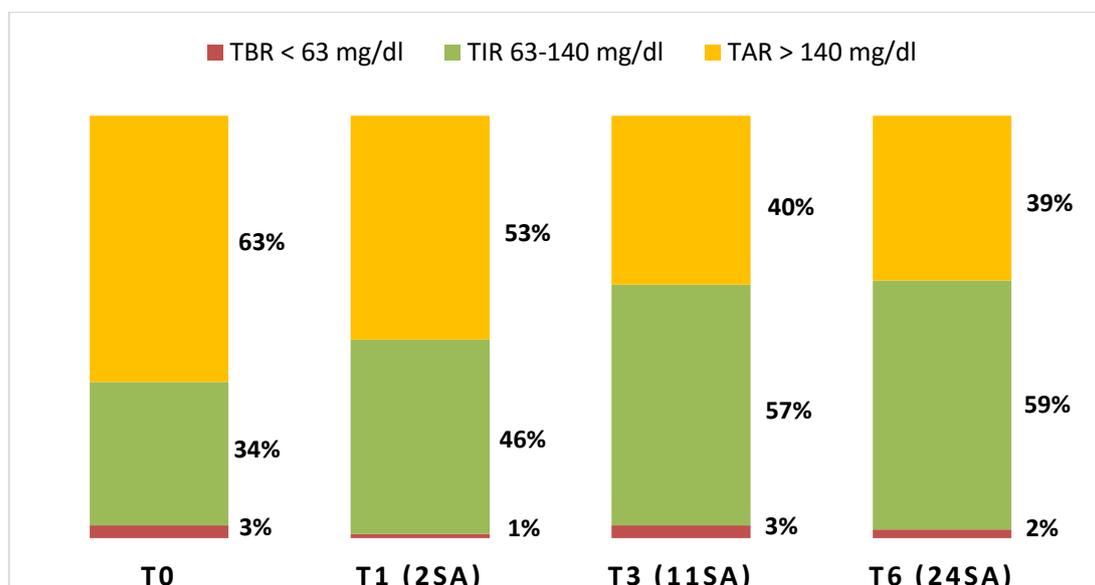


Figure 26 : Évolution du TIR, TBR, TAR durant les 6 mois de suivi (%)

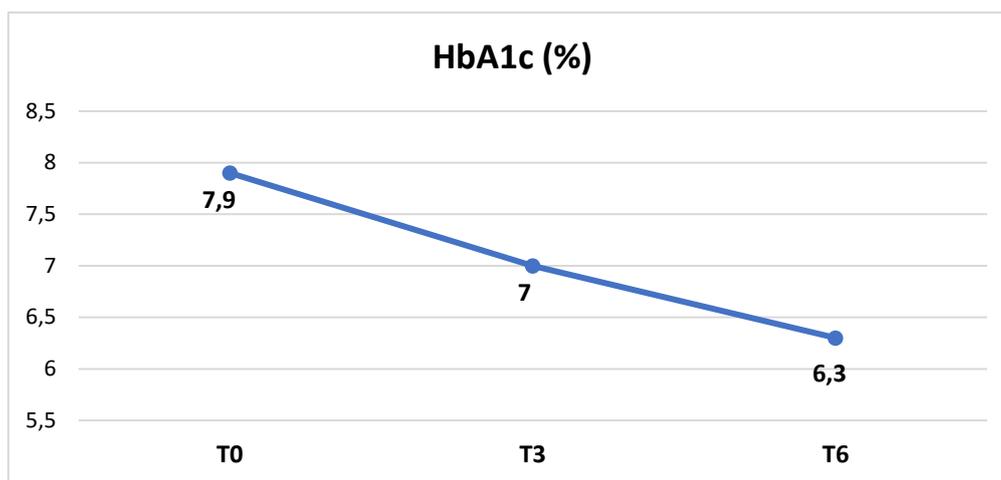


Figure 27 : Évolution de l'HbA1c (%) durant les 6 mois de suivi

Tableau 23 : Résultats glycémiques chez une femme enceinte

Paramètres	T0	T1 2 SA	T3 11 SA	T6 24 SA	Différence T0/T6	Différence T0/T1 <sup>a</sup>
<b>TIR (%)</b>	34	46	57	59	+25	+12
<b>TBR (%)</b>	3	1	3	2	-1	-2
<b>TAR (%)</b>	63	53	40	39	-24	-10
<b>DQT d'insuline (unités/jour)</b>	98	84	104	138	+40	-14
<b>GMI (%)</b>	7,4	6,9	6,6	6,6	-0,8	-0,5
<b>HbA1C (%)</b>	7,9	/	7,0	6,3	-1,6	-0,9
<b>Glucose moyen +/- écart type (mg/dl)</b>	171 ± 70	152 ± 49	136 ± 48	136 ± 48	-35	-19
<b>CV (%)</b>	40,9	32,2	35,3	35,3	-5,6	-8,7
<b>Données CGM recueillies (%)<sup>b</sup></b>	90	87	73	88	/	/
<b>Mode automatique<sup>c</sup></b>	/	92	74	95	/	/

TIR (Time In Range, %), TBR (Time Below Range, %), TAR (Time Above Range, %), DTQ d'insuline (dose totale quotidienne d'insuline, unités), GMI (Glucose Management Indicator, %), HbA1C (%), Glucose moyen (mg/dl), CV (coefficient de variation, %), Données CGM (pourcentage d'activité du capteur de mesure continue du glucose sur 24h)

<sup>a</sup> sauf T0/T3 pour l'HbA1c

<sup>b</sup> Pourcentage d'activité du capteur de mesure continue du glucose sur 24h

<sup>c</sup> Pourcentage d'activation du mode automatique sur 24h

c) Suivi > 6 mois : déroulement de la grossesse et de l'accouchement

Nous nous sommes intéressés au déroulement du reste de la grossesse et de l'accouchement.

La patiente a bénéficié d'une rétinographie mensuelle tout au long de la grossesse. La rétinopathie panphotocoagulée était stable.

Les besoins en insuline de la patiente ont augmenté dès le début de la grossesse et ont continué d'augmenter après le suivi de 6 mois. Les besoins ont atteint la limite de fonctionnement de l'algorithme ( $\leq 250U$ ), ce qui a entraîné un arrêt de l'algorithme à plusieurs reprises.

Il a alors été décidé par l'équipe médicale à 31 SA, en accord avec la patiente, d'arrêter l'utilisation du système en mode automatique pendant le restant de la grossesse, d'utiliser la pompe à insuline MINIMED 780G en fonctionnement manuel avec arrêt avant hypoglycémie et d'effectuer les bolus au stylo du fait de bolus limités à 25 unités avec la pompe.

**Malgré cela, l'équilibre glycémique est resté difficile à atteindre avec à 34 SA un TIR de 58%, un TBR de 7%, un TAR de 35% et une HbA1c de 6,3%.**

Un déclenchement à 38 SA a alors été décidé devant le mauvais équilibre glycémique, le retentissement fœtal (macrosomie fœtale avec estimation du poids fœtal au 92ème percentile à l'échographie du 3ème trimestre, puis au 98ème percentile à 36 SA) et des difficultés psychologiques.

Le poids en fin de grossesse était de 103.4 kg, soit une prise de 21.4 kg.

La patiente a donné naissance à 38 SA par assistance instrumentale (spatules) pour défaut de progression à un petit garçon pesant 4150g. L'accouchement a été marqué par une dystocie des épaules.

Le mode automatique a été réactivé après l'accouchement, avec cependant la non-réalisation des calibrations par la patiente à l'origine d'un passage en mode manuel.

## DISCUSSION

### 1) Comparaison aux autres études disponibles

#### a) Paramètres d'équilibre glycémique

Dans notre étude observationnelle, monocentrique, menée en vie réelle, regroupant 44 patients adultes diabétiques de type 1, l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée hybride a permis une **amélioration globale de l'équilibre glycémique des patients**. La proportion de temps passé dans la cible (TIR entre 70-180 mg/dl) a significativement augmenté de +13,3% à 6 mois comparé au temps 0 (soit +190 minutes par jour), associée à une diminution significative du temps en dessous de la cible (TBR inférieur à 70 mg/dl) de 1,8% (soit -25 minutes par jour). L'HbA1c a quant à elle diminuée de 0,43%.

De plus, aucun abandon ni aucun évènement hypoglycémique sévère ou acidocétose diabétique ne sont survenus.

L'amélioration observée du TIR (+13,3%) est similaire à celle rapportée dans l'étude pivot randomisée sur le système CONTROL-IQ de Brown et al., qui a démontré une amélioration significative du TIR à 6 mois de 11%, et à celle retrouvée dans l'étude pivot randomisée sur le système CamAPS de Tauschmann et al. (+10,8% à 3 mois) (107).

Trois études menées en vie réelle ont également rapporté une amélioration similaire du TIR : +12,1% dans l'étude de Da Silva et al. (119) réalisée auprès de 812 patients porteurs du système MINIMED 780G sur une durée moyenne de 54 jours en comparaison au traitement antérieur ( $p < 0,001$ ) ; + 12,8% à 3 mois dans l'étude de Beato et al. étudiant le système MINIMED 780G (118) ; +10,3% à 12 mois dans l'étude de Breton et al. étudiant le système CONTROL-IQ (113).

Cette amélioration du TIR est notable dès le premier mois dans notre étude (+14,75%), comme cela a été observé dans les études de Beato et al. (+12,6%) (152) et Breton et al. (+11%) (113).

L'amélioration du TIR dans notre étude résulte d'une réduction significative du temps passé en hyperglycémie (TAR -11,6% soit -165 min/j) et du temps passé en hypoglycémie (TBR -1,8% soit -25 min/j) après 6 mois de suivi.

Pour comparaison, une diminution significative du TBR de 2,4% après 3 mois de suivi et de 0,9% après 6 mois a été observée respectivement dans les études pivots randomisées de Benhamou et al. sur le système DBLG1 (104) et de Brown et al. sur le système CONTROL-IQ (110). L'étude non randomisée de Carlson et al. (116) étudiant le système MINIMED 780G a également démontré une diminution significative du TBR de 1% après 3 mois de suivi.

D'autres études n'ont pas montré d'amélioration significative avec un TBR resté stable tout au long du suivi. C'est le cas de l'étude randomisée de Bergenstal et al. (115) et de l'étude observationnelle de Pintaudi et al. (117) dans lesquelles le pourcentage de temps en hypoglycémie était initialement plus bas (2,3% et 1,7% respectivement) que dans notre étude ou dans d'autres études ayant prouvé une diminution du TBR. Notre étude atteint finalement un niveau similaire de TBR après 6 mois de suivi.

Il faut tout de même souligner que pour 10 patients de l'étude, le recueil de l'ensemble des données du capteur de mesure en continu du glucose à T0 n'a pu être réalisé qu'au moment de l'utilisation du nouveau système en mode manuel, période pendant laquelle les patients ont bénéficié d'une révision ou d'un apprentissage de l'ITF. Dans l'hypothèse d'une légère amélioration des données à cette période-là, une sous-estimation de l'amélioration glycémique est possible, sans que nous puissions l'affirmer.

Concernant les autres paramètres étudiés, l'HbA1c a été réduit de 0,43% dans notre étude, ce qui est similaire à l'amélioration observée dans les études pivots randomisées de Tauschman et al (-0,36% à 3 mois) sur le système CamAPS (107) et de Brown et al. (-0,33% à 6 mois) sur le système CONTROL-IQ (110). Deux autres études non randomisées ont également retrouvé une amélioration similaire : -0,5% à 3 mois dans l'étude de Carlson et al. (116) ; -0,5% à 3 mois et -0,7% à 6 mois dans l'étude de Pintaudi et al. (117). L'étude de Da Silva et al. (119) menée en vie réelle a quant à elle rapporté une diminution de l'HbA1c passée de 7,23% initialement à 6,67% après 3 mois.

La dose totale quotidienne d'insuline a légèrement augmenté : +3,3U à 6 mois comparé à T0 ( $p = 0,009$ ), sans différence significative au premier et troisième mois.

Les résultats des études antérieures sur la dose quotidienne totale d'insuline sont variables. Plusieurs études sur le système MINIMED 780G ont montré une augmentation significative de la dose totale quotidienne notamment due aux bolus de correction automatique : l'étude non randomisée de Carlson (54,9 à 56,7U/j après 3 mois de suivi,  $p = 0,002$ ) (116), et les études menées en vie réelle de Da Silva et al. (38,1 à 43,1 U/j après environ 54 jours de suivi,  $p < 0,0001$ ) (119) et de Beato et al. (44 à 46U/j après 3 mois de suivi,  $p = 0,004$ ) (118). Une diminution parallèle des bolus initiés par le patient a été rapportée par Carlson et al. (116) et Da Silva et al. (119).

L'étude pilote sur le système DBLG1 de Benhamou et al. (103) a quant à elle rapporté une réduction moyenne de la dose totale quotidienne de 17,8%, cependant non confirmée par l'étude d'Amadou et al. (105) menée en vie réelle sur le même système.

Enfin, deux études sur le système CamAPS n'ont pas montré de différence significative en termes de dose totale quotidienne d'insuline : l'étude pivot randomisée de Tauschmann et al. (107) d'une durée de 3 mois ( $p = 0,09$ ) et l'étude randomisée de Ware et al. (109) d'une durée de 6 mois ( $p = 0,80$ ). L'étude pivot randomisée sur le système CONTROL-IQ de Brown et al. (110) n'a elle aussi pas rapporté de différence significative après 6 mois de suivi.

Les objectifs métaboliques établis selon le consensus international (TIR > 70%, TBR < 4%, TAR < 25%, HbA1C < 7%, GMI < 7%, CV  $\leq$  36%) (42,43), ont été atteints dans notre étude par la plupart des patients à 6 mois d'utilisation de la boucle fermée hybride.

**75% ont atteint l'objectif > 70 % dans la cible, 79,5% ont passé moins de 4% du temps en hypoglycémie et 61,4% ont passé moins de 25% du temps en hyperglycémie. 59,1% des patients ont atteint à la fois l'objectif de TIR > 70% et de TBR < 4%.**

Concernant les autres paramètres, **58,1% ont atteint la cible d'HbA1c < 7%**, 68,2% des patients ont atteint la cible de GMI < 7% et 81,8% avaient un coefficient de variation  $\leq$  36%.

Les résultats sont concordants avec ceux observés dans l'étude de Da Silva et al. (119) d'une durée d'environ 54 jours menée en vie réelle auprès de 4120 diabétiques de type 1 qui retrouve un TIR > 70% chez 77,3% des patients et un TBR < 4% chez 80,9% des patients. L'étude en vie réelle de Beato et al. (118) a également rapporté des résultats similaires : 89% des patients ont atteint un TIR > 70% à 3 mois d'utilisation (contre 46% à l'inclusion), 67% des patients ont atteint la cible d'HbA1C  $\leq$  7% à 3 mois (contre 46% initialement), et 60% des patients ont atteint à la fois les objectifs de TIR > 70% et de TBR < 4%

Les résultats concernant le GMI et l'HbA1c diffèrent dans notre étude, en raison du recueil du GMI sur une période d'un mois seulement. Le GMI obtenu ne peut pas être considéré comme une estimation de l'HbA1c prélevée en laboratoire (celle-ci reflétant la glycémie des trois derniers mois).

D'autres paramètres peuvent éventuellement participer à cette différence : la vitesse de glycation de l'hémoglobine (« les glycateurs rapides et lents »), et les situations altérants l'HbA1c (l'anémie, les hémoglobinopathies, la carence en fer, ...).

Cette étude représente la première expérience de mise en place de systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée au CHU de Toulouse. **Les résultats que nous avons obtenus sont comparables à toutes les études d'une durée suffisante disponibles dans des conditions d'utilisation de deux systèmes différents de boucle fermée et nous confortent dans l'évolution de notre pratique initiale.**

#### b) Paramètres de sécurité

La sécurité des systèmes a également été démontrée dans notre étude **avec l'absence d'événement indésirable de type hypoglycémie sévère ou acidocétose diabétique au cours des 6 mois de suivi**, y compris chez les 3 patients ayant présenté une hypoglycémie sévère dans les 6 mois avant la mise en place du système.

Sur le plan hypoglycémique, ce résultat est similaire à l'étude pivot randomisée de Brown et al. (110) dans laquelle 6 patients avaient présenté au moins un événement hypoglycémique sévère dans les 12 derniers mois : aucune hypoglycémie sévère n'est survenue au cours des 6 mois de suivi. Néanmoins, dans cette étude, un épisode d'acidocétose diabétique est survenu lors du suivi en raison d'une défaillance de la pompe à insuline, soulignant l'importance de la formation des patients aux alertes et à la possible défaillance du matériel.

**L'absence d'abandon et l'utilisation du CGM plus de 90% du temps dans notre étude témoignent d'une bonne adhésion aux systèmes.** Cependant, nous n'avons pas évalué directement la satisfaction des patients, l'effet de l'utilisation du système sur leur qualité de vie (sur le sommeil, le bien-être, ...) et la réduction de la charge mentale.

L'impact de l'utilisation de ces dispositifs sur la qualité de vie des patients et de leurs proches a été étudié dans les études de Musolino et al. (153), Taleb et al. (154) et Beato et al. (118) qui ont rapporté une amélioration de la qualité de vie et du bien-être général. Des avantages ont aussi été rapportés sur la qualité du sommeil avec une diminution du score PSQI (Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh) de manière significative dans l'étude de Beato et al. (118) et Collyns et al. (114).

### c) Analyses bivariées ou en sous-groupes

Le sous-groupe de patients le plus âgé (55-73 ans) présente dans notre étude un TIR supérieur au 6<sup>ème</sup> mois par rapport aux sous-groupes d'âge inférieur et une tendance non significative à améliorer davantage le TIR entre T0 et T6 (+15,3% vs +14,3% pour le sous-groupe 40-54 ans et +10,5% pour le sous-groupe 19-39 ans,  $p = 0,301$ ).

Ce résultat est similaire à celui observé dans l'étude en vie réelle de Breton et al. (113) dans laquelle le sous-groupe le plus âgé (64-91 ans) atteint un TIR supérieur après 12 mois d'utilisation (78%) comparativement aux sous-groupes d'âge plus jeunes (73% pour les 19-63 ans, 65% pour les moins de 18 ans), et dans laquelle le TIR final est également supérieur dans ce sous-groupe de patient (78% vs 73% et 65% respectivement).

D'autre part, on s'aperçoit également dans notre étude que ce sous-groupe de patients a tendance à avoir un TIR plus élevé au temps 0 par rapport aux sous-groupes d'âge inférieur (65,9% vs respectivement 58,1% et 61,1%).

Concernant l'ancienneté du diabète, aucune différence significative n'a été retrouvée sur le critère de jugement principal, mais on observe une tendance à l'amélioration supérieure du TIR dans le sous-groupe de patients ayant un diabète le plus ancien (entre 34 et 63 ans d'évolution) : +16,1% contre +12,5% dans le sous-groupe d'ancienneté 21-33ans et +11,1% dans le sous-groupe d'ancienneté 8-20ans). De plus, le TIR au temps 0 tend également à être supérieur dans ce sous-groupe de patient (63,6% vs respectivement 60,4% et 60,6%).

Sur les 14 patients du sous-groupe d'âge le plus élevé, 11 patients font partie du sous-groupe ayant un diabète le plus ancien : les patients les plus âgés sont donc aussi pour la

plupart les patients ayant un diabète le plus ancien, ce qui va de pair avec le fait que les résultats de ces deux sous-groupes aillent dans le même sens.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces résultats : d'une part, le rythme de vie plus stable de ces patients (notamment avec des horaires de repas fixes, des périodes d'activité physique programmées, un sommeil régulier, ...), qui leur permet d'être plus rigoureux et plus observants dans leur traitement ; d'autre part, la méthode de l'insulinothérapie fonctionnelle n'existant pas lors de la découverte de leur diabète, on peut penser que ces patients ont appris à manger une quantité fixe de glucides à chaque repas limitant le risque d'erreur de calcul (alimentation calibrée).

Il s'agit à notre connaissance d'une des premières études regroupant deux systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée. Il est intéressant de souligner que bien qu'il existe des différences techniques notables entre les systèmes CONTROL-IQ et MINIMED 780G, notre étude n'a pas rapporté de différence statistiquement significative entre les deux systèmes sur l'augmentation du TIR à T6 comparé à T0, même s'il apparaît que le système 780G a tendance à améliorer davantage le TIR (+15,1 vs 11,2%).

L'étude rétrospective de Bassi et al. (155) comparant le système 780G au système CONTROL-IQ chez 90 patients a quant à elle montré une amélioration significative du TIR des patients porteurs du système 780G après 1 mois d'utilisation comparativement aux patients porteurs du CONTROL-IQ (+ 19,1% vs 9,8%,  $p = 0,004$ ). Les patients porteurs du système CONTROL-IQ ont quant à eux réduit leur TBR de manière significative contrairement aux patients porteurs du système MINIMED 780G (-0,68% vs +0,37%,  $p = 0,010$ ).

En regroupant les deux systèmes, cette étude a rapporté une amélioration du TIR de +14,6% à 1 mois ( $p < 0,001$ ), similaire à l'augmentation retrouvée dans notre étude de +14,75% à 1 mois.

Concernant l'HbA1c initiale, plusieurs études antérieures ont montré une amélioration du TIR supérieure chez les patients ayant une HbA1c initiale élevée comparativement aux patients ayant une HbA1c initiale plus faible : le TIR a par exemple été amélioré de 13,3% à 3 mois chez les patients ayant une HbA1c initiale  $\geq 8,5\%$  contre 6,6% chez les patients ayant une HbA1c  $< 7\%$  dans l'étude de Benhamou et al. (104) qui regroupait 63 patients ayant des HbA1c

comprises entre 5,7% et 9,6% (avec une moyenne de 7,6%). Dans l'étude de Tauschmann et al. (107) après 3 mois de suivi, le TIR a été amélioré respectivement de 19,4% et 11% chez les patients présentant une HbA1c  $\geq 8,5\%$  et  $< 8,5\%$ .

L'absence de significativité des résultats dans notre étude sur l'amélioration du TIR à T6 comparé à T0 en fonction de l'HbA1c initiale peut être en partie expliquée par les caractéristiques de la population d'étude. Notre étude est composée d'un petit échantillon de patients sélectionnés et globalement bien équilibrés : seulement 9 patients de l'étude présentaient une HbA1c initiale  $\geq 8\%$  (20,5%) et 16 patients une HbA1c  $\geq 7,5\%$  (36,4%), et l'HbA1c initiale moyenne était de 7,24%.

Concernant l'ITF, notre étude n'a pas montré de différence significative entre les trois groupes (non pratiquant, intermédiaire et expert) sur le critère de justement principal ( $p = 0,372$ ).

Plusieurs hypothèses peuvent être émises dans ce contexte : d'une part, le recueil du niveau d'ITF a été réalisé pour l'ensemble de la population avant la période de révision ou d'apprentissage ; d'autre part, ce recueil a été réalisé de manière subjective à partir de fiches diététiques non standardisées, ce qui limite l'interprétation des résultats. Nous avons depuis développé avec l'équipe des diététiciennes des outils d'évaluation plus précise de la pratique de l'ITF par les patients.

#### d) Cas particulier : patiente enceinte

L'utilisation du système d'insulinothérapie en boucle fermée a permis une nette amélioration de l'équilibre glycémique de la patiente (TIR à 35% à T0, TIR à 46% à 2SA (T1), TIR à 57% à 11 SA (T3) et 59% à 24SA soit +25% à T6 comparé au temps 0, avec une HbA1c passée de 7,9% à 6,3%), mais n'a tout de même pas permis d'atteindre les objectifs recommandés pendant la grossesse (HbA1c  $< 6\%$  et TIR 63-140 mg/dl  $> 70\%$ ) (42). Lors du suivi, après arrêt du mode automatique (réalisé à 31 SA), le TIR de la patiente est resté stable aux alentours de 58% à 34 SA avec une HbA1c à 6,3%, et la patiente a donné naissance à un enfant macrosome (supérieur à 4 kg) à 38SA. Son accouchement a été marqué par une dystocie des épaules.

Peu d'études sur la boucle fermée sont disponibles chez les femmes enceintes, avec des preuves manquantes sur l'amélioration du TIR : dans l'étude de Stewart et al. (126) comparant la boucle fermée (système CamAPS) à la pompe avec capteur de glucose chez 16 patientes, le TIR de nuit a été amélioré tandis qu'aucune différence significative sur le TIR sur 24 heures n'a été retrouvée dans une autre étude réalisée par la même équipe (127).

Par ailleurs, la relation entre les niveaux de glucose de la mesure en continu du glucose et le poids de naissance a été évalué dans l'étude de Scott et al. (123) chez 386 femmes enceintes diabétiques de type 1 traitées par pompe à insuline ou par multi-injections. Cette étude regroupe deux études multicentriques internationales.

Elle a montré que le poids normal à la naissance est associé à l'obtention d'un TIR plus élevé (55% vs 50% chez les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids augmenté pour l'âge gestationnel), d'un taux de glucose moyen plus bas (128 mg/dl vs 137 mg/dl) et d'un TAR plus faible (35% vs 40%) à 10 semaines de grossesse.

En effet, le pancréas fœtal est fonctionnel dès la 12<sup>ème</sup> semaine et peut répondre à l'hyperglycémie maternelle en augmentant la production d'insuline endogène à l'origine d'une prise de poids du fœtus habituellement plus importante.

Cette étude suggère alors la nécessité d'intervenir précocement dès le début de la grossesse en visant à atteindre des objectifs glycémiques stricts au cours des 10 premières semaines de grossesse (TIR supérieur à 55-60%, taux de glucose moyen inférieur ou égal à 126 mg/dl et TAR < 35%) ce qui pourrait permettre de réduire l'accélération de la croissance fœtale et les complications associées.

Dans notre étude, la patiente n'a pas atteint ces objectifs à la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse (TIR de 57%, TAR de 40% et taux de glucose moyen de 136 mg/dl) et a accouché d'un enfant macrosome.

De plus, les objectifs recommandés par le consensus international (42) sont difficilement atteignables et plus longs à obtenir au cours de la grossesse, comme l'a montré l'étude de Scott et al (123) : le TIR > 70% n'a été atteint que vers la fin du troisième trimestre après 34 semaines de grossesse. La patiente de notre étude n'a néanmoins pas réussi à atteindre ces objectifs en fin de grossesse.

Ces objectifs sont d'autant plus difficilement atteignables avec le système MINIMED 780G du fait d'un objectif cible ne pouvant être abaissé en-dessous de 100 mg/dl.

Le système CamAPS de la société CamDiab, seul système disposant d'une cible glycémique modifiable jusqu'à 80 mg/dl, paraît le plus approprié au cours de la grossesse, afin de se rapprocher au plus près des objectifs recommandés.

## 2) Limites de l'étude

Tout d'abord, les dispositifs de boucle fermée étant non remboursés au moment de l'étude, un **faible nombre de patient** a pu en bénéficier grâce à des dons de matériels par la société Medtronic, par les prestataires ou en s'auto-finançant le capteur (n = 44). Les patients inclus ont été sélectionnés par l'équipe médicale (**biais de sélection**) : la plupart des patients ont peu de complications du diabète, un bon équilibre glycémique antérieur avec une HbA1c moyenne initiale de 7,24%, une expérience de traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline d'au moins 6 mois et une bonne connaissance de leur diabète avec une éducation thérapeutique optimisée. L'adhésion au système est attendue élevée dans cette population, confirmée par l'utilisation du CGM plus de 90% du temps tout au long de l'étude.

Cependant, il est important de souligner que le profil de ces patients est assez proche des indications remboursées actuelles et que les études ayant permis une inclusion des patients ayant une HbA1c > 10% sont rares. Parmi celles-ci, nous retrouvons les études de Brown et al. de 2019 et 2020 qui ont inclus des patients ayant une HbA1c maximale à 10,6% (avec une moyenne de 7,4%) et l'étude de Breton et al. 2020 qui a inclus des patients ayant une HbA1c maximale de 10,1% (avec une moyenne de 7,6%).

D'autre part, notre étude est observationnelle, monocentrique et non randomisée, ne permettant pas d'attribuer l'amélioration retrouvée uniquement à l'utilisation du système et de ce fait d'avoir un niveau de preuve élevée. Elle permet seulement de caractériser le contrôle glycémique sur la population étudiée dans la période de 6 mois suivant l'initiation de la boucle fermée.

Comme décrit plus haut, le recueil des connaissances en insulinothérapie fonctionnelle a été réalisé de manière subjective à partir de fiches diététiques non standardisées, ce qui rend l'interprétation et la répartition en trois niveaux d'utilisation difficiles.

Enfin, la satisfaction des patients, l'effet de l'utilisation sur leur qualité de vie (sur le sommeil, le bien-être, ...), et la réduction de la charge mentale du patient, paramètres d'évaluation essentiels, n'ont pas été étudiés dans cette étude. L'absence d'abandon et le temps d'activation du capteur de plus de 90% tout au long de l'étude sont cependant des paramètres en faveur de la satisfaction des patients.

### **3) Forces de l'étude**

L'une des principales forces de notre étude est sa durée de suivi de 6 mois. Néanmoins, nous ne savons pas si l'effet du traitement serait maintenu sur une plus longue période et si celui-ci pourrait entraîner des conséquences à long terme sur les complications du diabète.

C'est également à notre connaissance l'une des premières études regroupant deux systèmes de boucle fermée avec des fonctionnalités différentes.

L'adhésion au système était forte comme en témoigne l'absence d'abandon et une utilisation du capteur de mesure en continu du glucose plus de 90% du temps tout au long de l'étude. Le mode automatique était quant à lui activé plus de 95% du temps tout au long de l'étude pour les patients porteurs du système MINIMED 780G (cette information n'est pas disponible sur les plateformes du système CONTROL-IQ).

De plus, tous les patients ont poursuivi l'utilisation de la boucle fermée après la période de suivi de 6 mois.

## CONCLUSION

Le maintien d'un bon contrôle glycémique sans hypoglycémie reste un défi quotidien (3) et seulement 21% des adultes diabétiques de type 1 atteignent l'objectif d'HbA1c < 7% selon le registre américain T1D Exchange Clinic (56).

De nombreux progrès technologiques ont été réalisés au cours des cent dernières années depuis la découverte de l'insuline en 1921, mais les objectifs glycémiques établis par le consensus international restent difficilement atteignables par les patients.

Les systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée hybride, associant une pompe à infusion sous-cutanée d'insuline, une mesure continue du glucose en temps réel et un algorithme de contrôle permettant de gérer automatiquement l'administration de l'insuline, sont disponibles depuis peu en France pour le traitement des diabétiques de type 1 et apparaissent comme une réelle innovation technologique.

Dans notre étude observationnelle, nous avons souhaité évaluer l'efficacité et la sécurité de deux systèmes de boucle fermée hybride dans des conditions de vraie vie, dans la période de 6 mois suivant son initiation dans notre centre.

44 patients adultes diabétiques de type 1 depuis plus d'un an, ayant une expérience de traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline d'au moins 6 mois et une HbA1c ≤ 10%, ont été équipés du système CONTROL-IQ ou du système 780G dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique multiprofessionnel et d'un suivi majoritairement en téléconsultation.

Nous avons retrouvé une augmentation significative du temps dans la cible (TIR) de 13,3% à 6 mois comparé au temps 0 (74,9% vs 61,6%) soit environ 190 min par jour, et une diminution significative du temps en-dessous de la cible (1,8% vs 3,7%). 75% et 79,5% des patients ont ainsi respectivement atteint les objectifs de TIR > 70% et de TBR < 4% à 6 mois. L'amélioration du temps dans la cible était similaire quelles que soient les caractéristiques de base des patients. Aucun évènement métabolique aigu n'est survenu et tous les patients ont poursuivi la boucle fermée hybride au terme des 6 mois.

Ainsi, dans les conditions d'organisation de notre centre, l'amélioration de l'équilibre glycémique après 6 mois de boucle fermée hybride est similaire à celle rapportée dans la littérature. Néanmoins, nous ne savons pas si l'effet du traitement serait maintenu sur une

plus longue période et si celui-ci pourrait entraîner des conséquences à long terme sur les complications du diabète.

Cette première expérience a permis au service de Diabétologie du CHU de Toulouse de faire évoluer sa pratique. En effet, l'organisation des centres et la formation des patients sont cruciales pour l'obtention de bons résultats. Une diversification des pratiques en hospitalisation de jour ou de semaine se met en place progressivement en fonction des profils de patients, avec la création de programmes d'éducation thérapeutique. Au total, environ 200 patients seront équipés d'un système de boucle fermée hybride d'ici fin 2022.

Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



Vu le 30 11 2022  
le président du jury



Professeur Pierre GOURDY  
Service de Diabétologie  
Maladies Métaboliques et Nutrition  
RPPS : 10002875762  
CHU TOULOUSE - Hôpital Rangueil  
TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9  
tél: 05.61.32.37.40

## BIBLIOGRAPHIE

1. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. déc 2021;64(12):2609-52.
2. Santi P. Le diabète, une maladie qui progresse. *Le Monde* [Internet]. 30 mai 2022; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2022/05/30/le-diabete-une-maladie-qui-progresse\\_6128229\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2022/05/30/le-diabete-une-maladie-qui-progresse_6128229_1650684.html)
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):977-86.
4. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 22 déc 2005;353(25):2643-53.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. janv 2009;32 Suppl 1:S62-67.
7. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *The journal of laboratory and clinical medicine*. :16.
8. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev*. 1 oct 2020;41(5):bnaa015.
9. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectron Med*. déc 2018;4(1):14.
10. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther*. juin 2020;11(6):1251-69.
11. Kadish AH. Automation control of blood sugar. A servomechanism for glucose monitoring and control. *Am J Med Electron*. juin 1964;3:82-6.
12. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*. mai 1974;23(5):389-96.

13. Pfeiffer EF, Thum C, Clemens AH. The artificial beta cell--a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Horm Metab Res.* sept 1974;6(5):339-42.
14. Mirouze J, Selam JL, Pham TC, Cavadore D. Evaluation of exogenous insulin homoeostasis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetes. *Diabetologia.* mai 1977;13(3):273-8.
15. Kraegen EW, Campbell LV, Chia YO, Meler H, Lazarus L. Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas. *Aust N Z J Med.* juin 1977;7(3):280-6.
16. Shichiri M. Computer algorithm of the artificial pancreatic beta cell. *Artif Organs.* 1978;2:247.
17. Clemens AH, Chang PH, Myers RW. The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS). *Horm Metab Res.* 1977;Suppl 7:23-33.
18. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial Pancreas: Past, Present, Future. *Diabetes.* nov 2011;60(11):2672-82.
19. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J.* 28 janv 1978;1(6107):204-7.
20. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med.* 15 mars 1979;300(11):573-8.
21. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KMG. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2010;35(2):127-38.
22. Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Lassmann-Vague V, Leroy R, Loeuille GA, et al. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? *Médecine des Maladies Métaboliques.* mars 2009;3(2):219-27.
23. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* juill 2008;25(7):765-74.
24. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 23 mars 2002;324(7339):705.
25. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 1 juin 2008;51(6):941-51.
26. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010;(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005103.pub2/abstract>

27. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 4 sept 2012;157(5):336-47.
28. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* sept 2019;56(9):973-80.
29. Garcia-Verdugo R, Erbach M, Schnell O. A New Optimized Percutaneous Access System for CIPII. *J Diabetes Sci Technol.* 1 mars 2017;11(4):814-21.
30. Hanaire-Broutin H, Broussolle C, Jeandidier N, Renard E, Guerci B, Haardt MJ, et al. Feasibility of Intraperitoneal Insulin Therapy With Programmable Implantable Pumps in IPPM. *Diabetes Care.* 1995;18(3):5.
31. Liebl A, Hoogma R, Renard E, Geelhoed-Duijvestijn PHLM, Klein E, Diglas J, et al. A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2009;11(11):1001-8.
32. van Dijk PR, Groenier KH, DeVries JH, Gans ROB, Kleefstra N, Bilo HJG, et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion versus subcutaneous insulin therapy in the treatment of type 1 diabetes: effects on glycemic variability. *Diabetes Technol Ther.* juin 2015;17(6):379-84.
33. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, van Ballegooie E, et al. Improved Glycemic Control With Intraperitoneal Versus Subcutaneous Insulin in Type 1 Diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 8 mai 2009;32(8):1372-7.
34. Schaepelynck P, Renard E, Jeandidier N, Hanaire H, Fermon C, Rudoni S, et al. A Recent Survey Confirms the Efficacy and the Safety of Implanted Insulin Pumps During Long-Term Use in Poorly Controlled Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics.* juin 2011;13(6):657-60.
35. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012;69(2):83-93.
36. Freestyle Libre [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2657325/fr/freestyle-libre](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2657325/fr/freestyle-libre)
37. Freestyle Libre 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3219920/fr/freestyle-libre-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3219920/fr/freestyle-libre-2)
38. Krakauer M, Botero JF, Lavallo-González FJ, Proietti A, Barbieri DE. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* déc 2021;13(1):42.
39. Dexcom G6 [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3165673/fr/dexcom-g6](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165673/fr/dexcom-g6)

40. Ware J, Hovorka R. Recent advances in closed-loop insulin delivery. *Metabolism*. févr 2022;127:154953.
41. Système Minimed 780G [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3298611/fr/systeme-minimed-780g](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298611/fr/systeme-minimed-780g)
42. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. août 2019;42(8):1593-603.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 16 déc 2021;45(Supplement\_1):S83-96.
44. Battelino T. Objectifs cliniques pour l'interprétation des données de Mesure Continue du Glucose : recommandations du consensus international sur le temps dans la cible. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; Disponible sur: <https://care.diabetesjournals.org/sites/default/files/Abbott%20Translations/French%20translation.pdf>
45. Avis favorable de la HAS concernant l'utilisation du holter glycémique pour les patients diabétiques sous insuline présentant un déséquilibre métabolique [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_530743/fr/avis-favorable-de-la-has-concernant-l-utilisation-du-holter-glycémique-pour-les-patients-diabétiques-sous-insuline-presentant-un-desequilibre-metabolique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_530743/fr/avis-favorable-de-la-has-concernant-l-utilisation-du-holter-glycémique-pour-les-patients-diabétiques-sous-insuline-presentant-un-desequilibre-metabolique)
46. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 7 juill 2011;343(jul07 1):d3805-d3805.
47. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet*. nov 2016;388(10057):2254-63.
48. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane S, Wang Z, Prokop LJ, Hirsch IB, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2017;86(3):354-60.
49. Castellana M, Parisi C, Di Molfetta S, Di Gioia L, Natalicchio A, Perrini S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 1 juin 2020;8(1):e001092.
50. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. mai 2020;43(5):1146-56.

51. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 1 avr 2021;58(4):401-10.
52. Wang Y, Zou C, Na H, Zeng W, Li X. Effect of Different Glucose Monitoring Methods on Bold Glucose Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 18 juin 2022;2022:2851572.
53. Elbalschy M, Haszard J, Smith H, Kuroko S, Galland B, Oliver N, et al. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetic Medicine.* 2022;39(8):e14854.
54. Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia.* 1 avr 2022;65(4):604-19.
55. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med.* oct 2014;127(10 Suppl):S17-24.
56. 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.* 1 févr 2019;21(2):66-72.
57. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 1 déc 2017;40(12):1631-40.
58. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol.* juill 2017;13(7):425-36.
59. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* mars 2019;42(3):400-5.
60. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012;55(12):3155-62.
61. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 22 juill 2010;363(4):311-20.
62. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR 3) Study. *Diabetes Care.* 1 nov 2011;34(11):2403-5.

63. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med.* oct 2011;28(10):1158-67.
64. Moon SJ, Jung I, Park CY. Current Advances of Artificial Pancreas Systems: A Comprehensive Review of the Clinical Evidence. *Diabetes Metab J.* 22 nov 2021;45(6):813-39.
65. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 25 sept 2013;310(12):1240-7.
66. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med.* 18 juill 2013;369(3):224-32.
67. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* juill 2014;37(7):1885-91.
68. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, Bequette BW, Chase HP, Maahs DM, et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care.* juill 2015;38(7):1197-204.
69. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 1 juin 2017;40(6):764-70.
70. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 30 nov 2017;41(2):303-10.
71. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsky JE, Cengiz E, Wadwa RP, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care.* 8 août 2018;41(10):2155-61.
72. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, Lablanche S, Castañeda J, de Portu S, et al. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2019;7(6):462-72.
73. Chen E, King F, Kohn MA, Spanakis EK, Breton M, Klonoff DC. A Review of Predictive Low Glucose Suspend and Its Effectiveness in Preventing Nocturnal Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* oct 2019;21(10):602-9.
74. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 1 déc 2006;55(12):3344-50.

75. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:1795-805.
76. 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*. sept 2020;14(5):S1-40.
77. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmot EG, Lumb A, Street T, Kar P, et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab*. mars 2021;23(3):655-60.
78. 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*. déc 2019;42(12):2190-6.
79. Control-IQ [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3336412/fr/control-iq](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3336412/fr/control-iq)
80. DBLG1 System [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237084/fr/dblg1-system](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237084/fr/dblg1-system)
81. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 28 févr 2013;368(9):824-33.
82. Ly TT, Breton MD, Keith-Hynes P, De Salvo D, Clinton P, Benassi K, et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*. août 2014;37(8):2310-6.
83. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. juill 2014;37(7):1789-96.
84. Brown SA, Kovatchev BP, Breton MD, Anderson SM, Keith-Hynes P, Patek SD, et al. Multinight « bedside » closed-loop control for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. mars 2015;17(3):203-9.
85. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N, et al. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care*. nov 2014;37(11):3025-32.
86. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W, et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*. juill 2014;37(7):1931-7.
87. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. déc 2015;3(12):939-47.

88. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2129-40.
89. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Stewart Z, Cheng P, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. juill 2016;39(7):1168-74.
90. Anderson SM, Raghinaru D, Pinsker JE, Boscari F, Renard E, Buckingham BA, et al. Multinational Home Use of Closed-Loop Control Is Safe and Effective. *Diabetes Care*. juill 2016;39(7):1143-50.
91. Ly TT, Buckingham BA, DeSalvo DJ, Shanmugham S, Satin-Smith M, DeBoer MD, et al. Day-and-Night Closed-Loop Control Using the Unified Safety System in Adolescents With Type 1 Diabetes at Camp. *Diabetes Care*. août 2016;39(8):e106-7.
92. Kovatchev B, Cheng P, Anderson SM, Pinsker JE, Boscari F, Buckingham BA, et al. Feasibility of Long-Term Closed-Loop Control: A Multicenter 6-Month Trial of 24/7 Automated Insulin Delivery. *Diabetes Technol Ther*. janv 2017;19(1):18-24.
93. 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*. 18 avr 2018;k1310.
94. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. juill 2017;5(7):501-12.
95. Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, Alexandraki K, Tentolouris N, Stefanadis C, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. 1 janv 2019;90:20-30.
96. 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*. 4 oct 2016;316(13):1407-8.
97. 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*. mars 2017;19(3):155-63.
98. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, Shulman DI, Bailey TS, Bode BW, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7–13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 1 janv 2019;21(1):11-9.
99. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, et al. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Care*. déc 2020;43(12):3024-33.

100. Abraham MB, de Bock M, Smith GJ, Dart J, Fairchild JM, King BR, et al. Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 déc 2021;175(12):1227-35.
101. Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, Shin J, Cordero TL, et al. Retrospective Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch. *Diabetes Technol Ther.* oct 2018;20(10):689-92.
102. Da Silva J, Bosi E, Jendle J, Arrieta A, Castaneda J, Grossman B, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2021;23(8):1942-9.
103. Benhamou PY, Huneker E, Franc S, Doron M, Charpentier G, on behalf of the 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.* 1 juin 2018;55(6):549-56.
104. 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. *The Lancet Digital Health.* mai 2019;1(1):e17-25.
105. 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.* mars 2021;44(3):844-6.
106. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, Tallec CL, Godot C, Sfez A, et al. 98-LB: Diabeloop DBL4K Hybrid Closed-Loop System Improves Time-in-Range without Increasing Time-in-Hypoglycemia in Children Aged 6–12 Years. *Diabetes.* 1 juin 2021;70(Supplement\_1):98-LB.
107. 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. *The Lancet.* oct 2018;392(10155):1321-9.
108. 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, Obesity and Metabolism.* 2021;23(6):1389-96.
109. Ware J, Boughton CK, Allen JM, Wilinska ME, Tauschmann M, Denvir L, et al. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicentre 6-month randomised controlled trial. *The Lancet Digital Health.* 1 avr 2022;4(4):e245-55.
110. 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.* 31 oct 2019;381(18):1707-17.

111. 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*. août 2020;43(8):1822-8.
112. 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*. 27 août 2020;383(9):836-45.
113. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther*. 1 sept 2021;23(9):601-8.
114. 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*. avr 2021;44(4):969-75.
115. 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. *The Lancet*. janv 2021;397(10270):208-19.
116. 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*. 1 mars 2022;24(3):178-89.
117. Pintaudi B, Gironi I, Nicosia R, Meneghini E, Disoteo O, Mion E, et al. Minimed Medtronic 780G optimizes glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. juill 2022;32(7):1719-24.
118. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2021;178:108986.
119. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 1 févr 2022;24(2):113-9.
120. Jennings P, Hussain S. Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems: A Review of the Emerging Evidence and Insights for Healthcare Professionals. *J Diabetes Sci Technol*. 1 sept 2020;14(5):868-77.
121. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 8 sept 2022;387(10):869-81.
122. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in

England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 22 juill 2006;333(7560):177.

123. Scott EM, Murphy HR, Kristensen KH, Feig DS, Kjölhede K, Englund-Ögge L, et al. Continuous Glucose Monitoring Metrics and Birth Weight: Informing Management of Type 1 Diabetes Throughout Pregnancy. *Diabetes Care*. 26 juill 2022;45(8):1724-34.

124. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 15 avr 2007;165(8):849-57.

125. Bouché C, Bismuth E, Caliman C, lepercq J. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2011;5:13.

126. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 18 août 2016;375(7):644-54.

127. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care*. juill 2018;41(7):1391-9.

128. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen É, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives. *J Diabetes Sci Technol*. 1 nov 2019;13(6):1077-90.

129. Breton MD, Cherňavsky DR, Forlenza GP, DeBoer MD, Robic J, Wadwa RP, et al. Closed-Loop Control During Intense Prolonged Outdoor Exercise in Adolescents With Type 1 Diabetes: The Artificial Pancreas Ski Study. *Diabetes Care*. 30 août 2017;40(12):1644-50.

130. 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, Obesity and Metabolism*. 2020;22(3):324-34.

131. 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, Obesity and Metabolism*. 2021;23(9):2170-6.

132. Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, et al. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements: Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care*. 21 mai 2019;42(7):1344-7.

133. Fuchs J, Hovorka R. Benefits and Challenges of Current Closed-Loop Technologies in Children and Young People With Type 1 Diabetes. *Front Pediatr*. 30 avr 2021;9:679484.

134. 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*. avr 2019;42(4):594-600.
135. Buckingham BA, Forlenza GP, Sherr J, Galdrisi A, EKHLASPOUR L, Lee JB, et al. 215-OR: Safety and Performance of the Omnipod Hybrid Closed-Loop System in Young Children Aged 2-6 Years with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 1 juin 2019;68(Supplement\_1):215-OR.
136. 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*. 20 janv 2022;386(3):209-19.
137. Salehi P, Roberts AJ, Kim GJ. Efficacy and Safety of Real-Life Usage of MiniMed 670G Automode in Children with Type 1 Diabetes Less than 7 Years Old. *Diabetes Technology & Therapeutics*. août 2019;21(8):448-51.
138. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 févr 2017;5(2):117-24.
139. Bally L, Thabit H, Hartnell S, Anderegg E, Ruan Y, Wilinska ME, et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2018;379(6):547-56.
140. Bally L, Gubler P, Thabit H, Hartnell S, Ruan Y, Wilinska ME, et al. Fully closed-loop insulin delivery improves glucose control of inpatients with type 2 diabetes receiving hemodialysis. *Kidney International*. 1 sept 2019;96(3):593-6.
141. Matejko B, Juza A, Kieć-Wilk B, Cyranka K, Krzyżowska S, Chen X, et al. Transitioning of People With T1D From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose directly to MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care*. 15 août 2022;dc220470.
142. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Day E, Almajaly D, Hussain K, et al. Successful transitioning children and adolescents with type 1 diabetes from multiple daily injections to advanced hybrid closed-loop system in 10 days: a prospective intervention study on MiniMed 780G system. *Acta Diabetol*. 1 mai 2022;59(5):743-6.
143. Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-Loop Insulin Delivery Using a Subcutaneous Glucose Sensor and Intraperitoneal Insulin Delivery. *Diabetes Care*. janv 2010;33(1):121-7.
144. 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*. déc 2017;19(12):1698-705.
145. Dovc K, Piona C, Yeşiltepe Mutlu G, Bratina N, Jenko Bizjan B, Lepej D, et al. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin

Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. 1 oct 2019;43(1):29-36.

146. Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabetic Medicine*. 2018;35(4):450-9.

147. Riddle MC, Nahra R, Han J, Castle J, Hanavan K, Hompesch M, et al. Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 1 Diabetes by 24-Hour Fixed-Dose Coadministration of Pramlintide and Regular Human Insulin: A Randomized, Two-Way Crossover Study. *Diabetes Care*. 13 sept 2018;41(11):2346-52.

148. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, Kim G, Ruiz JL, Carria L, et al. Effect of Pramlintide on Prandial Glycemic Excursions During Closed-Loop Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 oct 2012;35(10):1994-9.

149. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:535-59.

150. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clinical Science*. 16 août 2018;132(15):1699-709.

151. Ilkowitz JT, Katikaneni R, Cantwell M, Ramchandani N, Heptulla RA. Adjuvant Liraglutide and Insulin Versus Insulin Monotherapy in the Closed-Loop System in Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Labelled Crossover Design Trial. *J Diabetes Sci Technol*. sept 2016;10(5):1108-14.

152. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Rapid Improvement in Time in Range After the Implementation of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. sept 2021;23(9):609-15.

153. Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. sept 2019;20(6):794-9.

154. Taleb N, Quintal A, Rakheja R, Messier V, Legault L, Racine E, et al. Perceptions and expectations of adults with type 1 diabetes for the use of artificial pancreas systems with and without glucagon addition: Results of an online survey. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. févr 2021;31(2):658-65.

155. Bassi M, Teliti M, Lezzi M, Iosca A, Strati MF, Carmisciano L, et al. A Comparison of Two Hybrid Closed-Loop Systems in Italian Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 [cité 13 juin 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.802419>

## ANNEXES

### Évolution de la mise en place et du suivi au CHU de Toulouse

Cette première expérience de mise en place d'un système d'insulinothérapie en boucle fermée hybride a permis au service de Diabétologie du CHU de Toulouse de faire évoluer sa pratique. Une diversification des pratiques en hospitalisation de jour ou de semaine se met en place progressivement en fonction des profils de patients, avec la création de programmes d'éducation thérapeutique.

#### 1) Programme d'éducation thérapeutique personnalisé initiale

Ce programme, déjà opérationnel, permet au patient de débiter un traitement par insulinothérapie automatisée en boucle fermée de manière appropriée et sécurisée, dans le but d'améliorer son contrôle glycémique et/ou sa qualité de vie. Le patient devra alors acquérir un certain nombre de compétences :

- être capable de maîtriser l'utilisation de la pompe et du capteur et les conduites de sécurité,
- être capable de gérer l'annonce des repas et l'activité physique,
- et être capable de comprendre, utiliser et collaborer avec le système de contrôle de la boucle fermée.

Plusieurs formats de programme ont été créés en fonction des compétences à acquérir par le patient : 1 à 2 journées d'hospitalisation de jour, hospitalisation complète de 2,5 jours ou de 5 jours en fonction du niveau de formation d'ITF et de la nécessité de changement de pompe notamment.

Un entretien de diagnostic éducatif individuel initial est réalisé afin de définir les compétences à acquérir par le patient.

Au cours de ces hospitalisations, plusieurs ateliers collectifs ou individuels sont proposés, réalisés par une équipe pluridisciplinaire :

- Séances communes à tous les formats : maîtrise technique des différents éléments, description du fonctionnement et des modes de l'algorithme, limites de la boucle fermée et rôle du patient, atelier diététique, gestion de l'activité physique, resucrage adapté, gestion des alertes et alarmes, adaptation des coefficients d'ITF et des débits de base, utilisation des plateformes de suivi, modalités de suivi
- Séances optionnelles : changement de pompe à insuline en hospitalisation de jour ou en hospitalisation complète, rappels des conduites de sécurité si non acquises (hyperglycémie avec acétone notamment), révision de l'ITF (hospitalisation de 2,5 jours), initiation à l'ITF (hospitalisation de 5 jours).

Les hospitalisations complètes concernent les patients porteurs du système 780G. Elles sont organisées environ une fois par mois sous forme de session de 2,5 jours ou de 5 jours en fonction du niveau d'ITF du patient (révision de l'ITF sur 2,5 jours ou initiation de l'ITF sur 5 jours) regroupant 4 à 5 patients. Au cours des hospitalisations de 5 jours, l'activation du mode automatique est réalisée au cours de la semaine, 48 heures après la pose du capteur. L'activation est réalisée le jour de la sortie pour les hospitalisations de 2,5 jours.

Les hospitalisations de jour concernent quant à elles à la fois les patients porteurs du système CONTROL-IQ et les patients porteurs du système 780G déjà formés l'ITF (de plus en plus nombreux depuis le remboursement de ce système). Environ 10 patients sont actuellement formés par mois au cours de sessions regroupant 3 à 4 patients. L'objectif à terme sera de former 8 patients lors de ces journées. L'activation du mode CONTROL-IQ est réalisé pendant l'hospitalisation de jour (aucune période d'initialisation nécessaire), et l'activation du mode Smartguard est soit réalisée le jour même (si les patients étaient porteurs du dispositif depuis au moins 48 heures) soit quelques jours après en téléconsultation.

## 2) Programme d'ajustements et de suivi intensif initiaux

Ce programme, en cours d'élaboration, fait suite au programme d'éducation thérapeutique personnalisé initiale, et tend à proposer un suivi intensif initial de 3 mois avec des séances toutes les 1 à 2 semaines le premier mois puis 1 à 2 fois par mois.

En effet, les premiers mois qui suivent l'initiation du système sont importants pour la réussite de la boucle fermée : le suivi et l'accompagnement des patients est ainsi indispensable.

Au terme de cette période initiale de 3 mois, la prise en charge pourra être déléguée aux centres de suivi si le patient est autonome et le souhaite. Le rythme de suivi sera ensuite personnalisé aux besoins du patient.

### 3) Centres de suivi

Les centres de suivi, comme les centres initiateurs, sont composés d'une équipe pluridisciplinaire : médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie, infirmiers et IDE de pratique avancée, et diététiciens.

Une collaboration entre centre d'initiation et centres de suivi est indispensable. Le rôle des centres de suivi étant de poser l'indication de boucle fermée et d'assurer le suivi du patient au-delà de la période d'initiation.

### 4) Projets futurs

L'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaire à intervalles réguliers et communes aux centres de suivi apparaît comme un projet envisageable afin de permettre la meilleure prise en charge possible des patients. Ces réunions pourraient aussi être l'occasion de discuter de dossiers de patients difficiles (mauvaise adhérence au système, ...).

La mise en place d'une formation continue des centres de suivi paraît également nécessaire afin de poursuivre la formation de ces centres qui agissent en étroite collaboration avec les centres initiateurs.

Le service de Diabétologie du CHU de Toulouse va prochainement participer à deux projets de recherche sur la boucle fermée chez les patients DT1 traités par multi-injections sans expérience de traitement par pompe à insuline.

---

## **Impact de l'utilisation de deux dispositifs de boucle fermée hybride sur l'équilibre de patients diabétiques de type 1 en conditions de vraie vie**

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

La boucle fermée hybride (BFH) est disponible depuis peu en France pour le traitement des patients diabétiques de type 1 (DT1). L'organisation des centres et la formation des patients sont cruciales pour l'obtention de bons résultats. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de 2 systèmes de BFH dans les conditions de vie réelle d'un centre.

Notre étude observationnelle monocentrique évalue chez des patients DT1 sous pompe l'impact d'une BFH sur l'équilibre glycémique 6 mois après son initiation.

Entre janvier 2021 et septembre 2021, 44 patients DT1 (âge :  $45,7 \pm 14$  ans, 40,9% de femmes, ancienneté du diabète :  $28 \pm 14$  ans) ont été équipés d'un système CONTROL-IQ (n = 20) ou 780G (n = 24) dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique multiprofessionnel et d'un suivi majoritairement en téléconsultation. On observe une augmentation significative du temps dans la cible (TIR) (T0 :  $61,6\% \pm 11,3$  vs T6 :  $74,9\% \pm 9,1$ ,  $p < 0,0001$ ) et une diminution significative du temps sous la cible (TBR) (T0 : 3,7% vs T6 1,8%,  $p < 0,0001$ ). 75% et 79,5% des patients ont respectivement atteint les objectifs de TIR > 70% et de TBR < 4%. L'HbA1c a diminué de 0,43% (T0 : 7,24% vs T6 : 6,81%,  $p < 0,001$ ). Aucune différence significative n'a été retrouvée sur l'évolution du TIR en fonction de l'HbA1c initiale, du type de système, du niveau de pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle, ou de l'ancienneté du diabète. Aucun épisode métabolique aigu n'est survenu. Tous les patients ont poursuivi la BFH au terme des 6 mois. Dans les conditions d'organisation de notre centre, l'amélioration de l'équilibre glycémique après 6 mois de BFH est similaire à celle rapportée dans la littérature, quelles que soient les caractéristiques de base des patients.

---

TITRE EN ANGLAIS : Real-World impact of the use of two hybrid closed-loop devices on the balance of type 1 diabetic patients

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : boucle fermée hybride, insulinothérapie automatisée, pancréas artificiel, diabète de type 1, vie réelle, pompe sous-cutanée d'insuline, mesure continue du glucose, Time In Range, insulinothérapie fonctionnelle

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Professeur Hélène HANAIRE