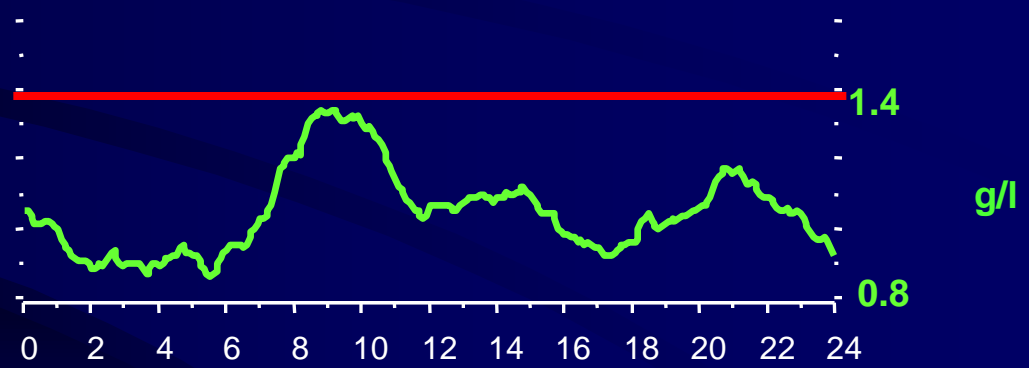
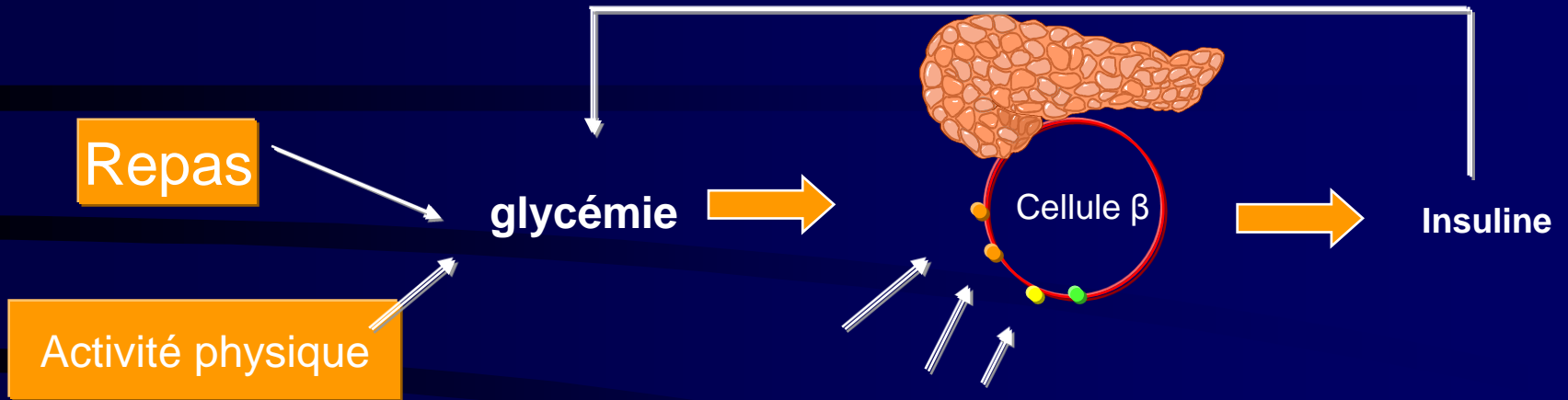


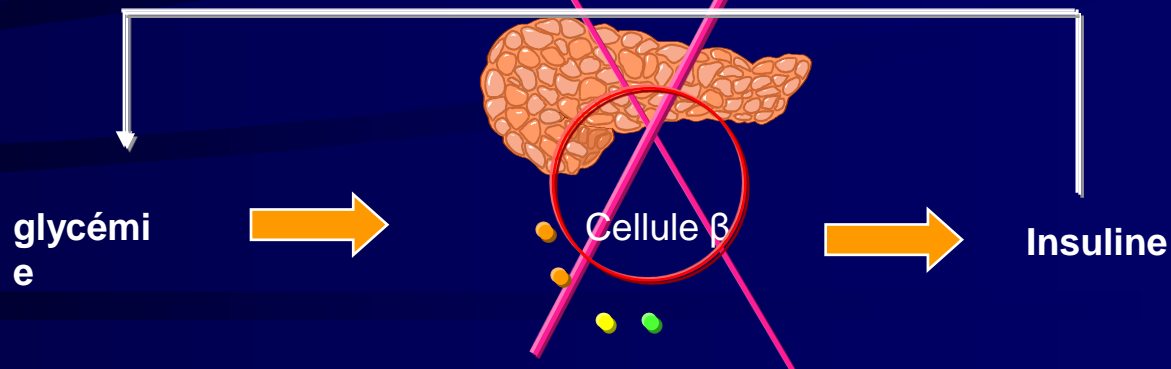
# **La boucle fermée Pancréas Artificiel**

**Dr Anne Farret  
Service du Pr Renard  
Endocrinologie, Diabète, Nutrition  
CHU & Université de Montpellier**

Conflits d'intérêts: Laboratoires Sanofi, Takeda, Lifescan, Novonordisk, Lilly, GSK



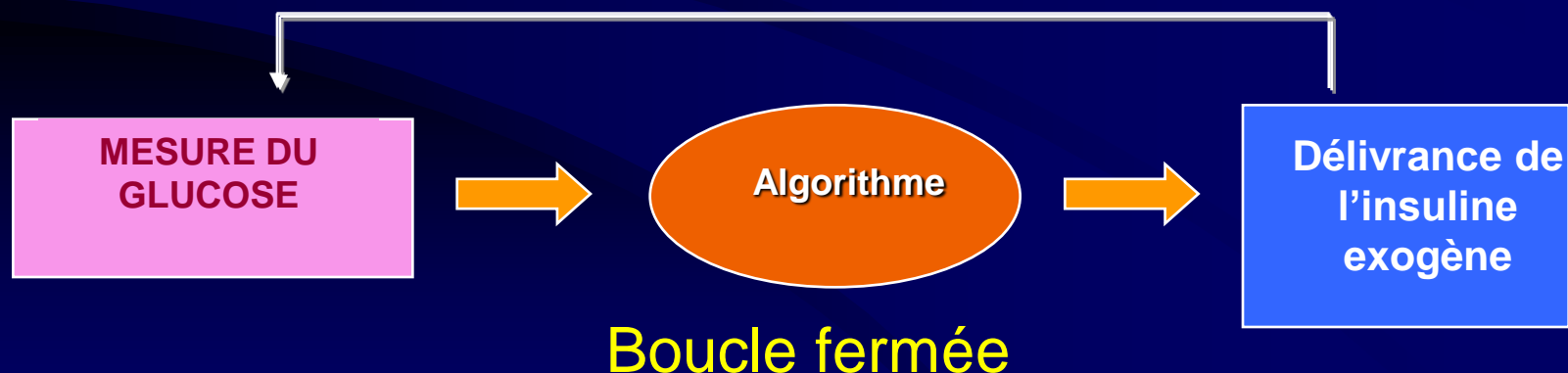
# Diabète de type 1



## Pancréas artificiel

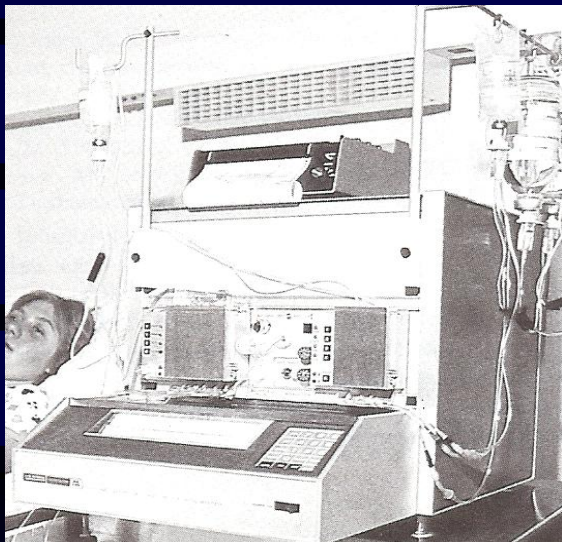
système automatisé sans intervention de l'homme avec modulation constante et adaptée de la délivrance d'insuline.

**Restaurer l'insouciance / Eviter les hypo**

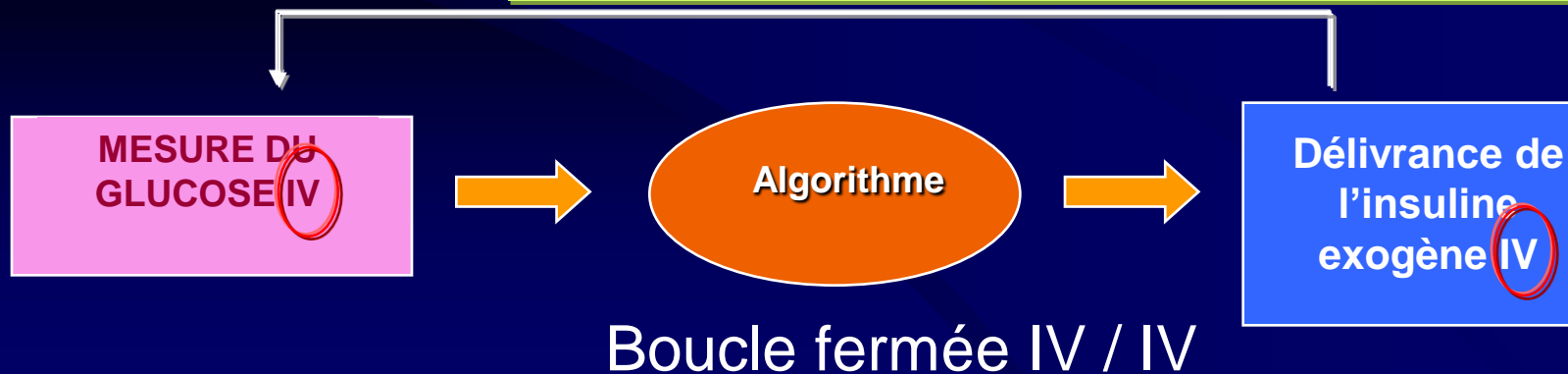


# Années 1970 : 1<sup>e</sup> pancréas artificiel extracorporel

Gros ordinateur +/- efficace (algorithmes) pour régler la quantité d'insuline...

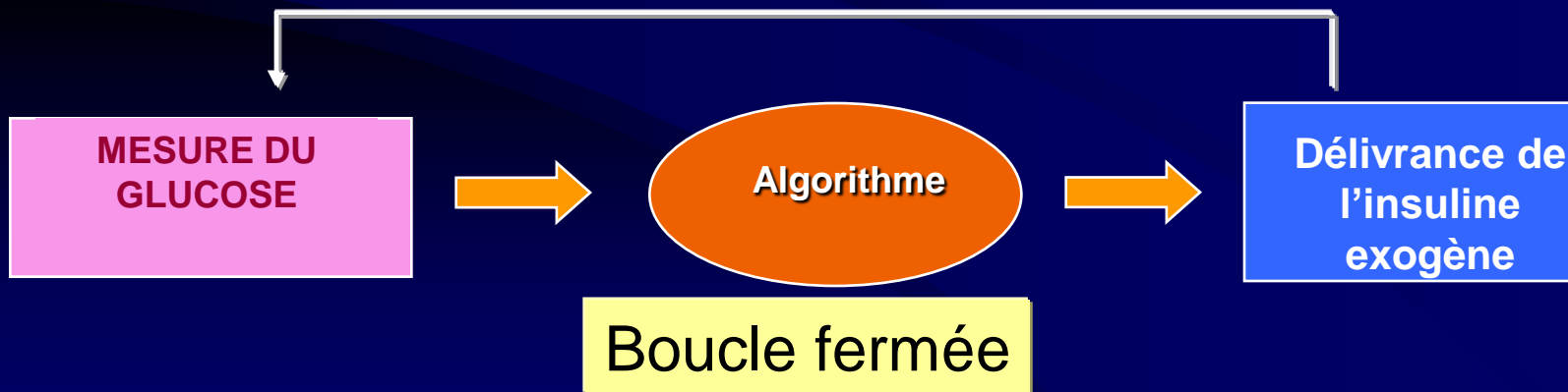


CERTES EFFICACE MAIS ENCOMBRANT..  
TROUVER UN COMPROMIS ENTRE EFFICACITE ET FAISABILITE



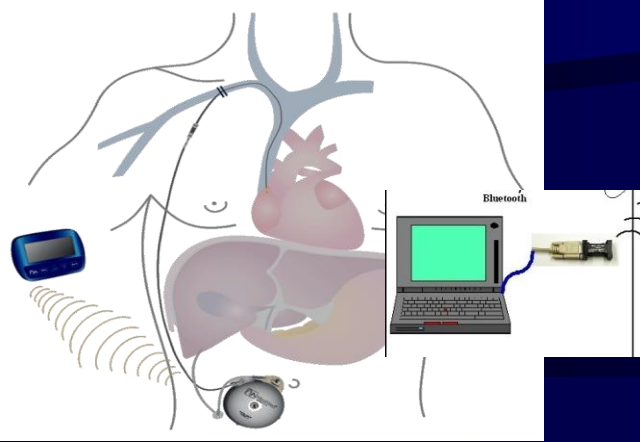
## DEPUIS... progrès à tous les niveaux

- **Mesure de la glycémie** (test grossier de glycosurie aux holters glycémiques)
- **Insuline et ses systèmes de délivrance** (insulines animales et seringue de verre à analogues de l'insuline rapide et pompes sophistiquées)
- **Adaptation de la dose d'insuline** en fonction de la glycémie (algorithmes performants)

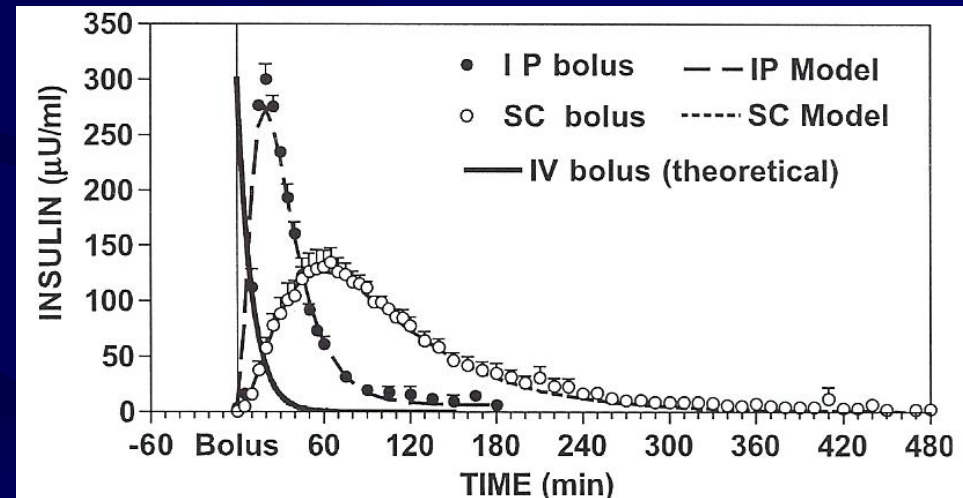
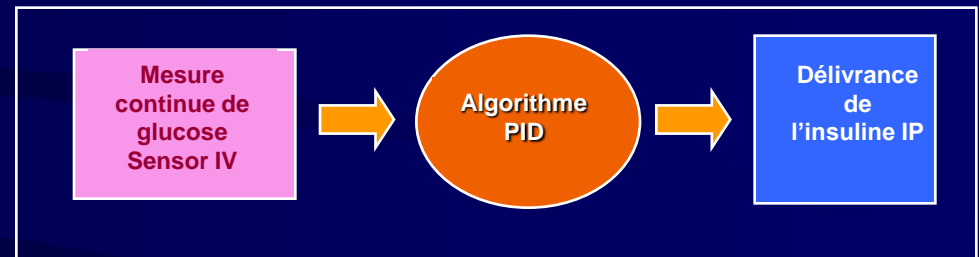
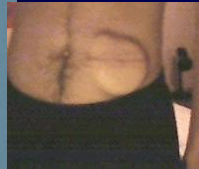


# 1<sup>e</sup> pancréas artificiel implanté

## BF IV/IP (2001):



depuis 1981



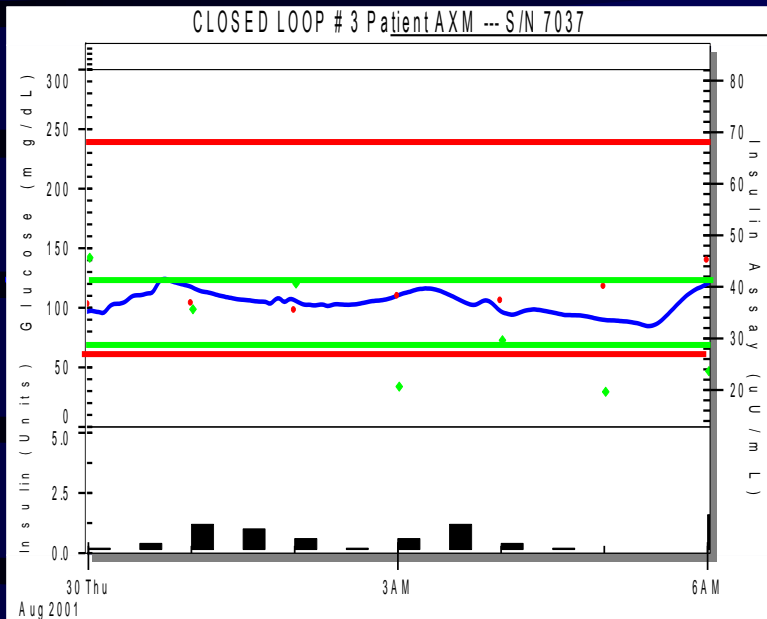
Indications très limitées: diabète instable malgré pompe SC

**Algorithme PID**

**Proportional integral derivative : thermostat**

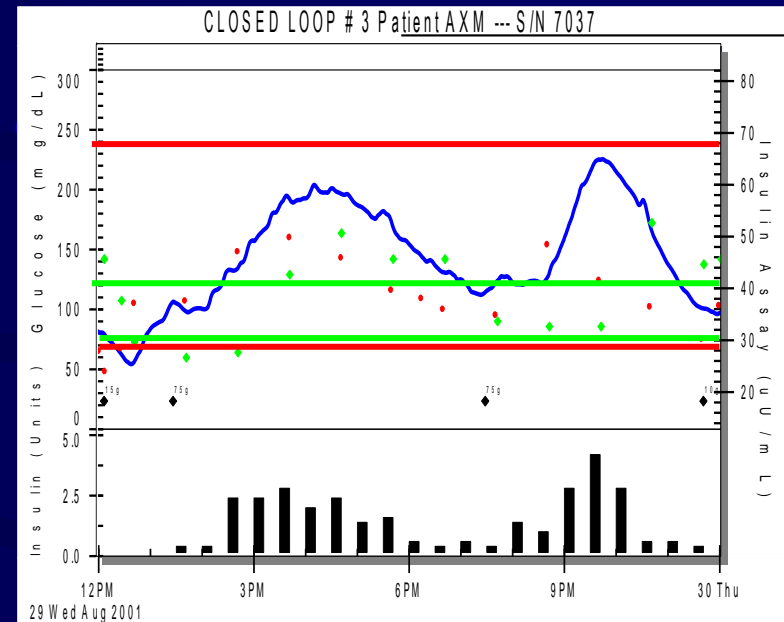
**Voie IP + rapide, + physiologique 6**

## BF la nuit (0h-6 h)



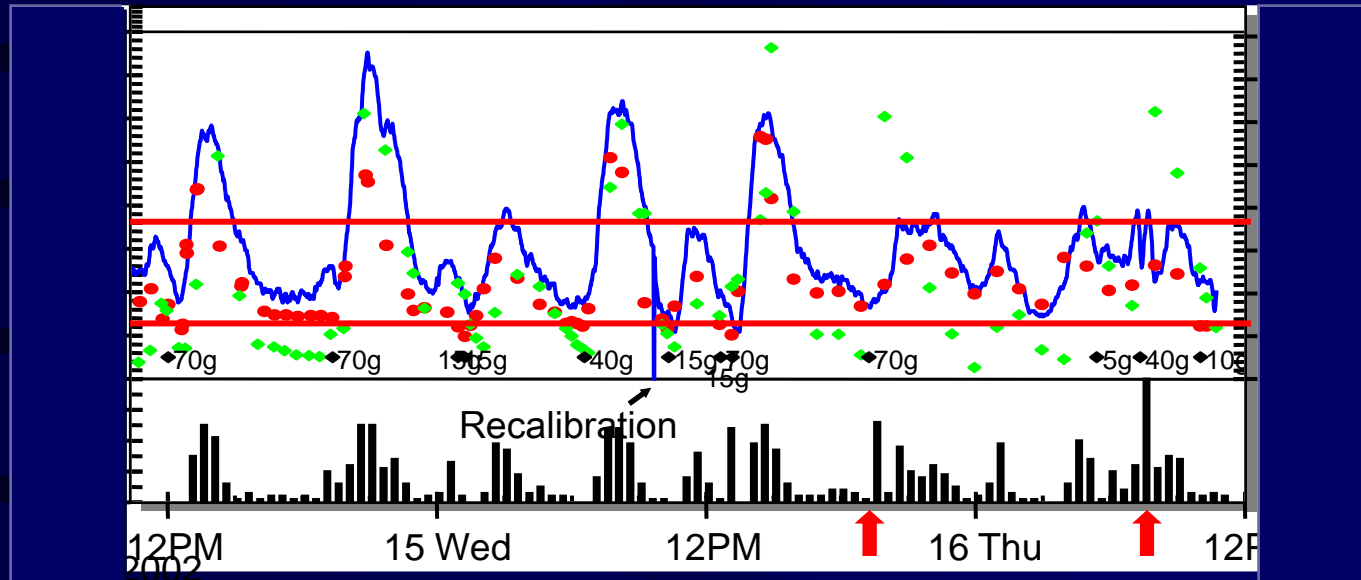
**Bon contrôle de la glycémie (0,7 à 1,2 g/l)**

## BF (12h-0h)



**Mauvais contrôle de la glycémie pendant les périodes de repas**

# BF IV/IP entière vs BF partielle IV/IP avec un bolus de repas (2002)

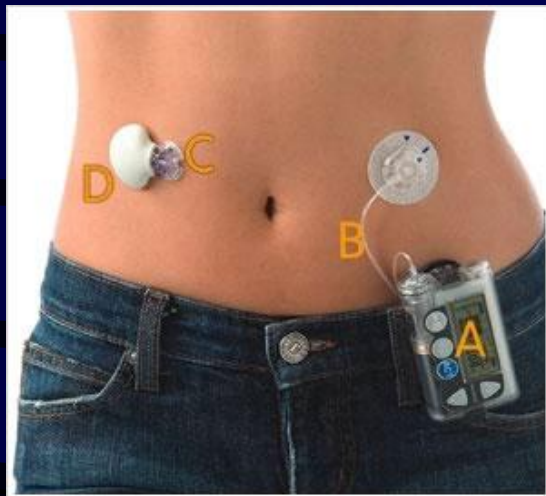


	BF totale	Boucle fermée + bolus
< 0.7 g/l	0.14%	0%
0.7 à 1.2 g/l	40.36%	35.37%
1.2 à 2.4 g/l	39.32%	64.63%
> 2.4 g/l	20.18%	0%
Glycémie moyenne	1.62 g/l	1.36 g/l



# Sensor de glucose IV abandonné (décevant + invasif (bloc, 6 mois))

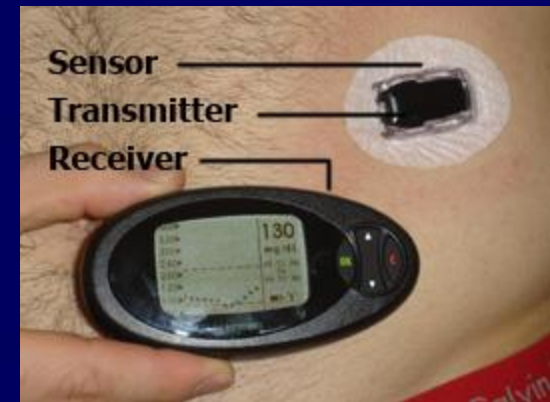
## Développement de Capteurs SC de glucose



Enlite System,  
Medtronic



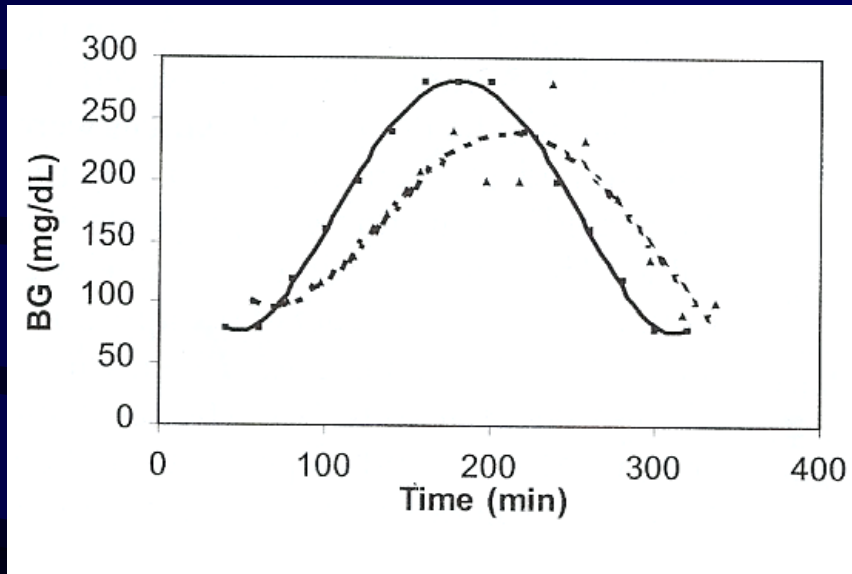
Navigator®, Abbott



Seven plus, DexCom



Mesure la **glycémie interstitielle** (différente de capillaire ou veineuse) (« évaluation » (- précis, certain délai))

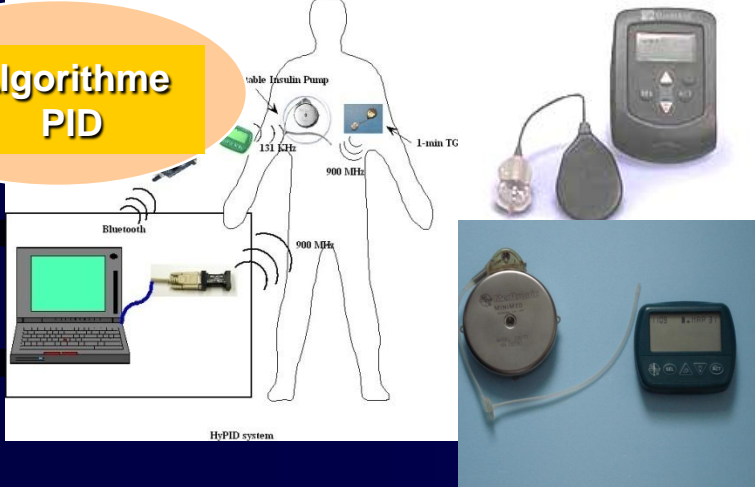


Kulcu E et al. Dia Care 2003



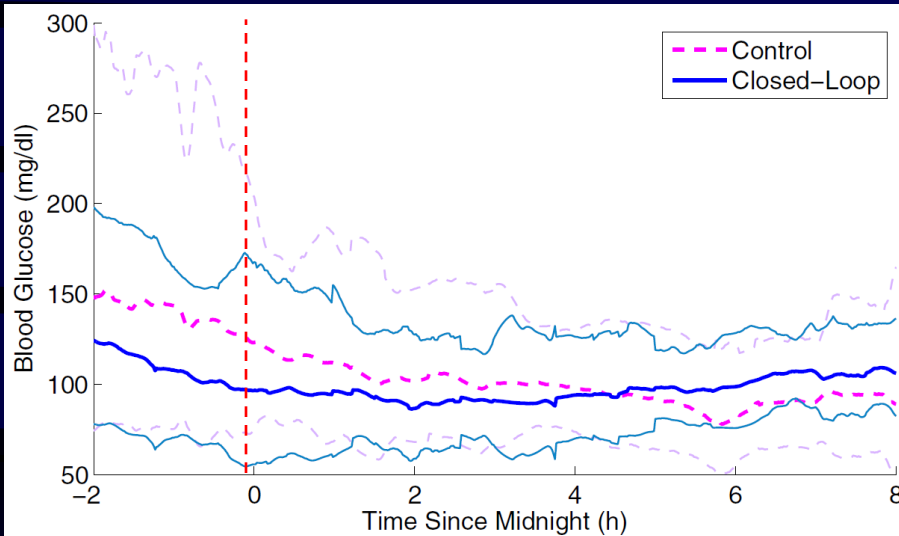
**Délais et Amplitudes des Variations par rapport à la Glycémie Réelle**

# Algorithme PID



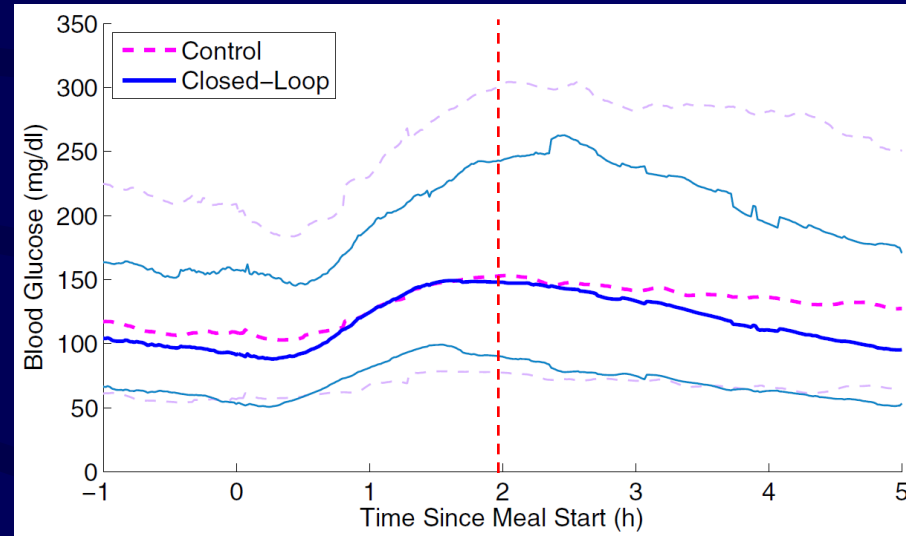
## BF SC/IP Etude HyPID (2007-2008):

Un bolus avant le repas était parfois ajouté à la boucle fermée



**Glycémies de la période non postprandiale de 22h à 8h**

Glycémie plus stable avec la BF



**Glycémies de la période postprandiale**

Pas de différence entre BF/BO

# Développement d'autres boucles

Trop peu de pompes à insuline implantées (Voie IP)  
(Monde 480, France 400, Montpellier 100)



donc BF avec pompes à insuline SC  
(1 million monde, 25000 France)

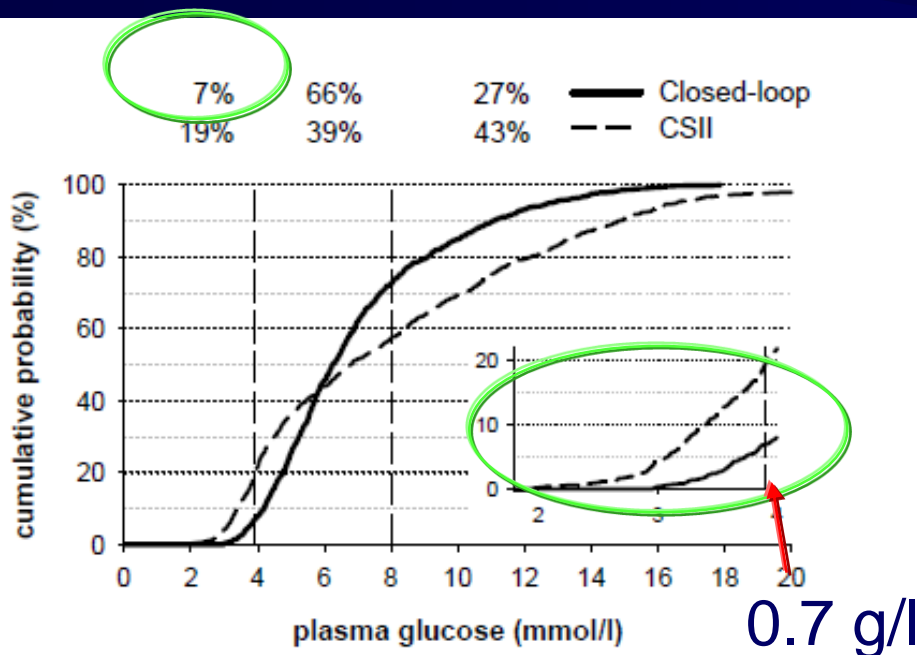


# BF SC/SC (algorithme PID)...



- 1<sup>e</sup> boucle SC/SC 2006, 10 patients pendant 30 h - BO (72 h)
- Temps passé (0.7 à 1.8 g/L): 75 vs. 63% / Hypo (< 0.6 g/L): pas de différence

Steil GM et al, Diabetes, 2006



**La nuit  
enfants et ado DID :  
moins de temps passé en  
hypo**

Hovorka, Lancet 2010  
(Cambridge)

Algorithme PID mal adapté à la lenteur d'action de l'insuline SC  
Donc développement d'un autre algorithme

### **Model Predictive Control (MPC)**

La délivrance d'insuline est modulée par :

- **Besoins en insuline journaliers du patient**
- **Sensibilité à l'insuline du patient**
- **Relations observées entre la quantité d'insuline délivrée et les variations de glycémies obtenues « s'auto-améliore »**

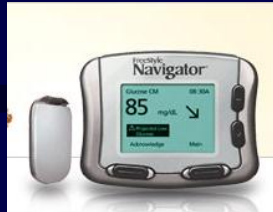
**BF SC/SC**

**Etude JDRF (2008-2009):**

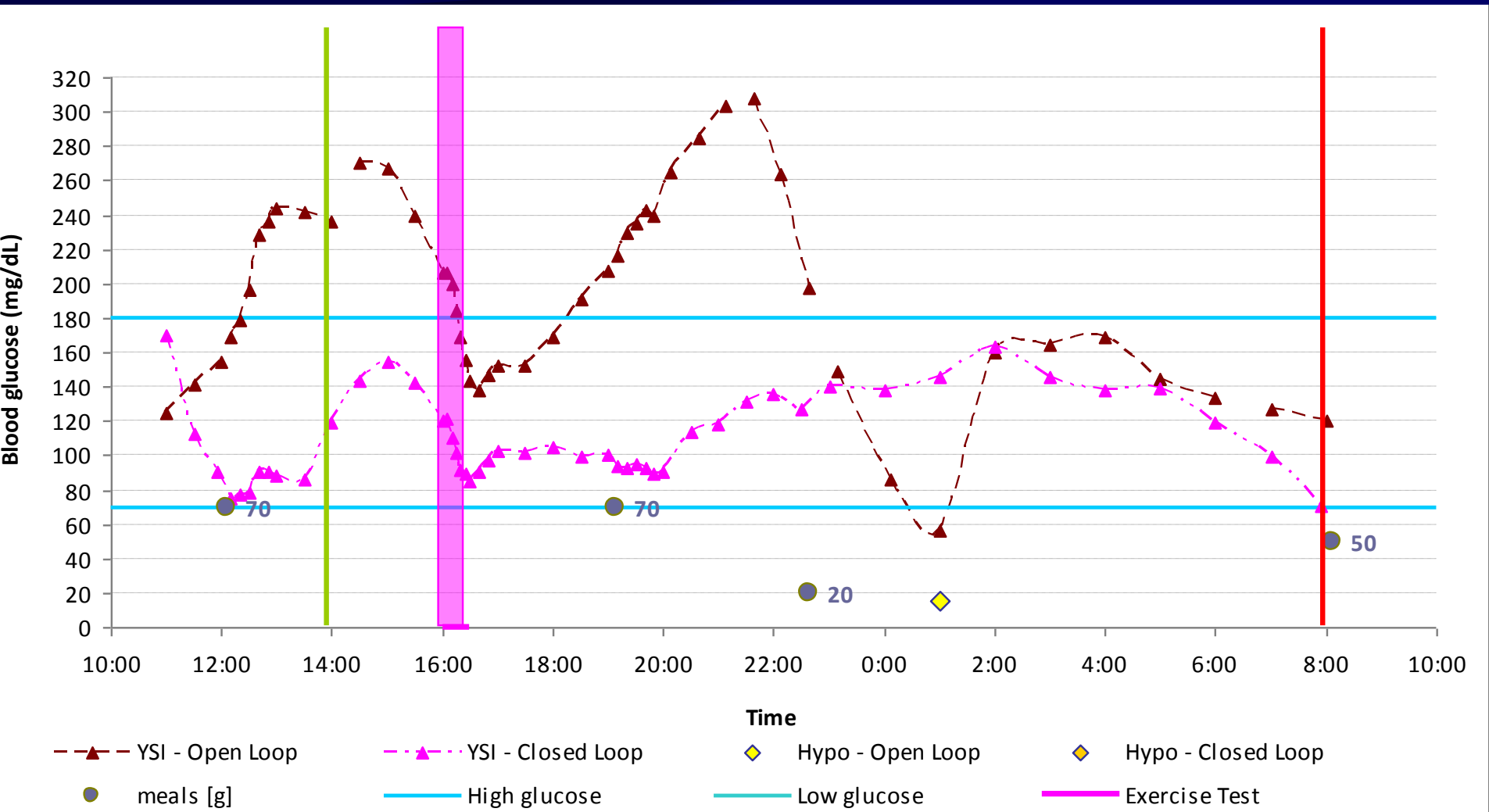
USA-Italie-Montpellier (n=24)

algorithme MPC

adultes diabétiques de type 1



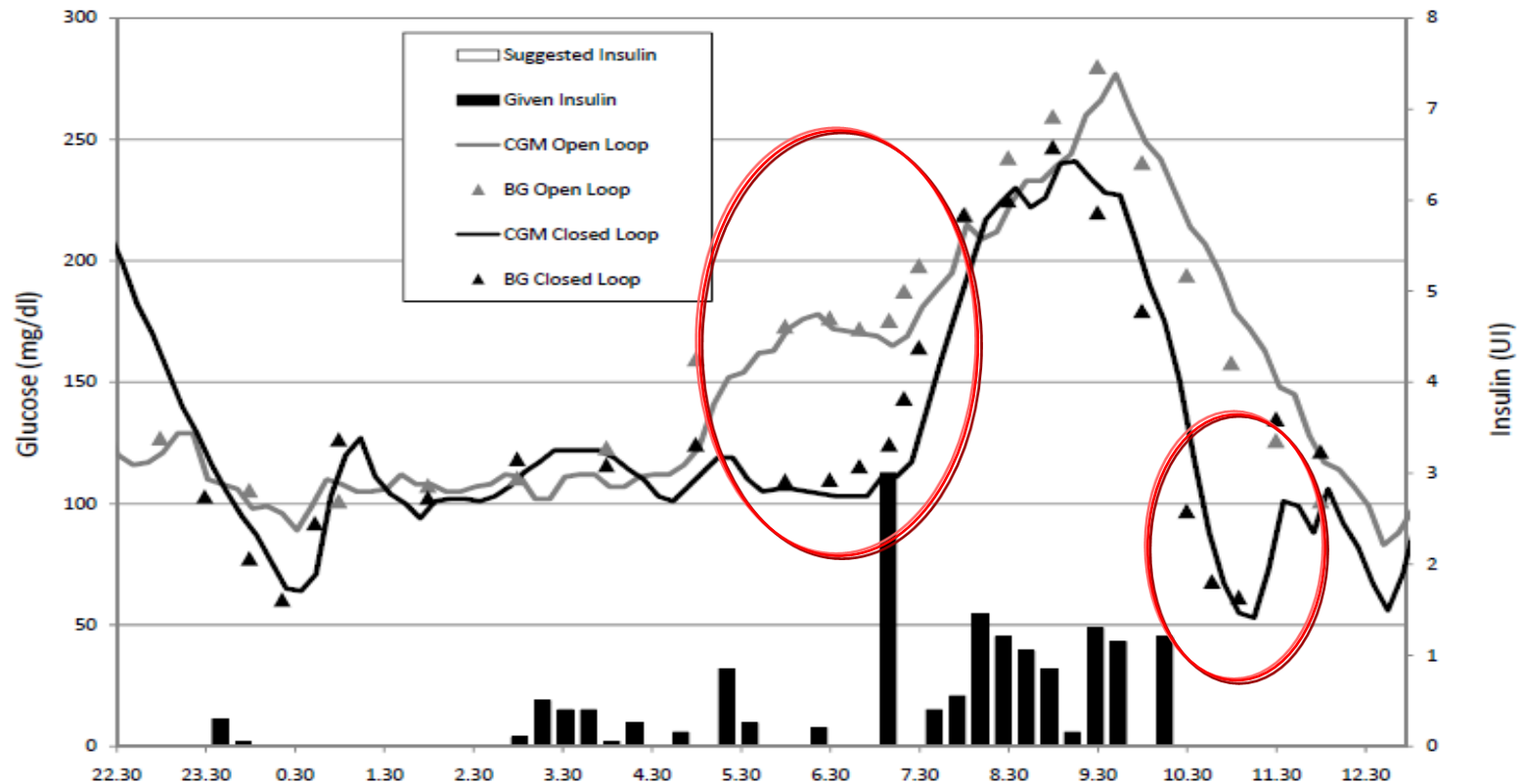
Surveillance (médecin + ingénieur) 24 h/24h, prises de sang/h ordinateurur



Presque parfait!!!



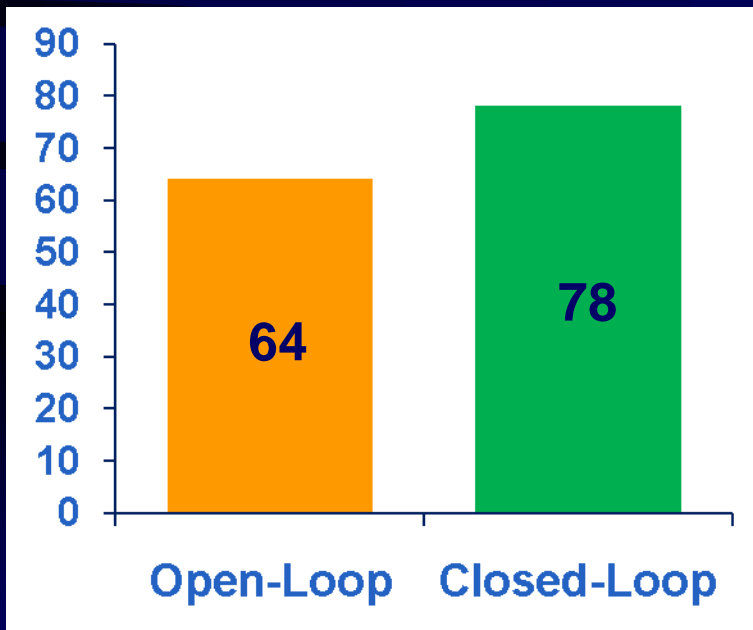
## Subject MPL-002



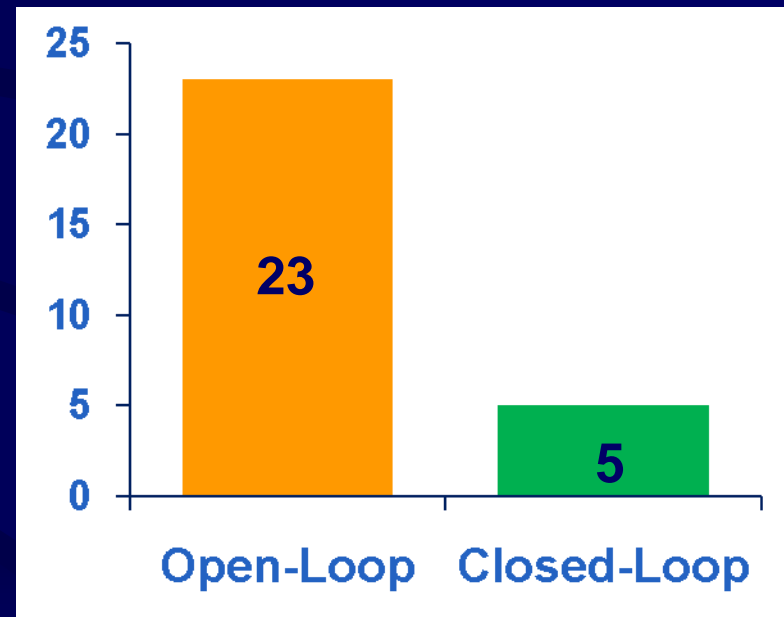
**BF : meilleure stabilité glycémique la nuit et prévention du « phénomène de l'aube » mais l'action retardée de l'insuline SC au moment du repas entraîne des hyper/hypoglycémies.**

# Etude multi-nationale de BF SC/SC avec l'algorithme MPC

Temps passé la nuit (%) entre 0.7-1.4 g/L

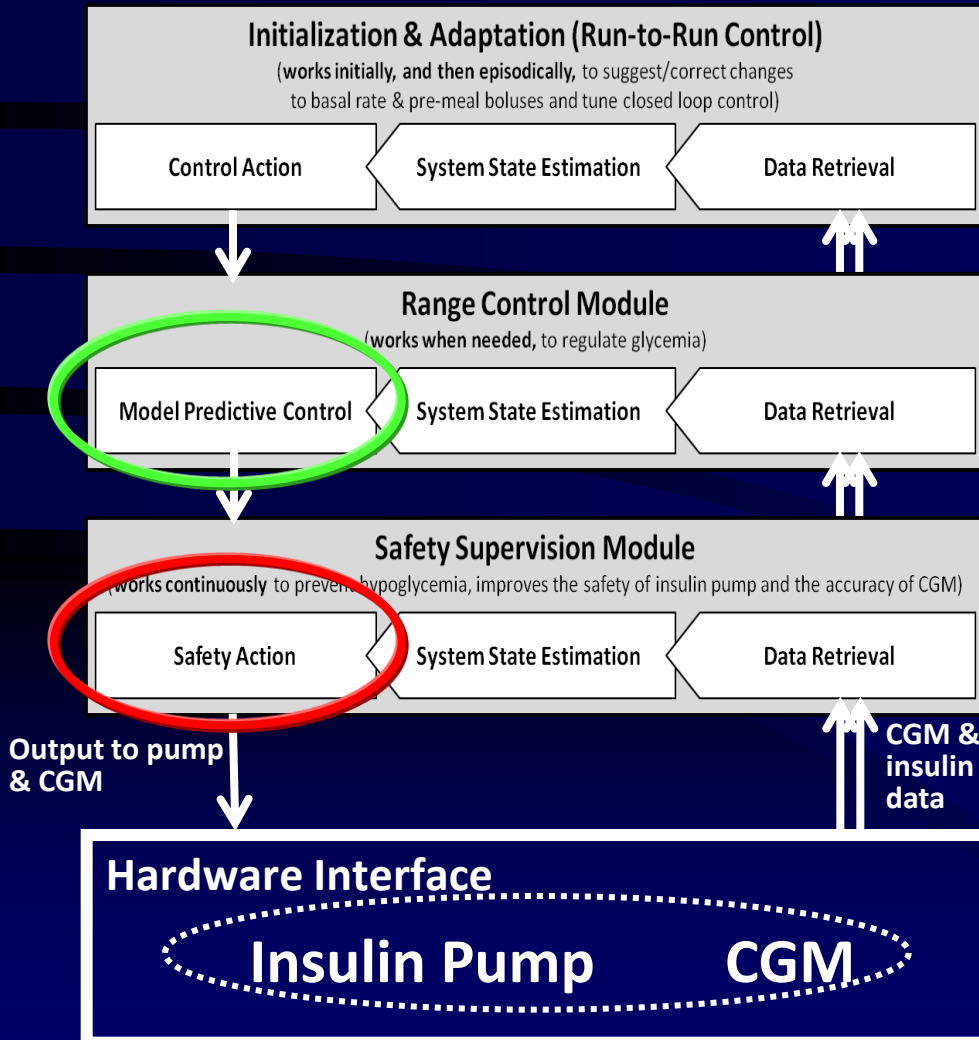


Hypo nocturnes (<0.7 g/L)



# Efficacité démontrée de la **BF SC/SC** avec l'algorithme **MPC** (études++)

Puis amélioration de l'algorithme avec des « freins » de sécurité

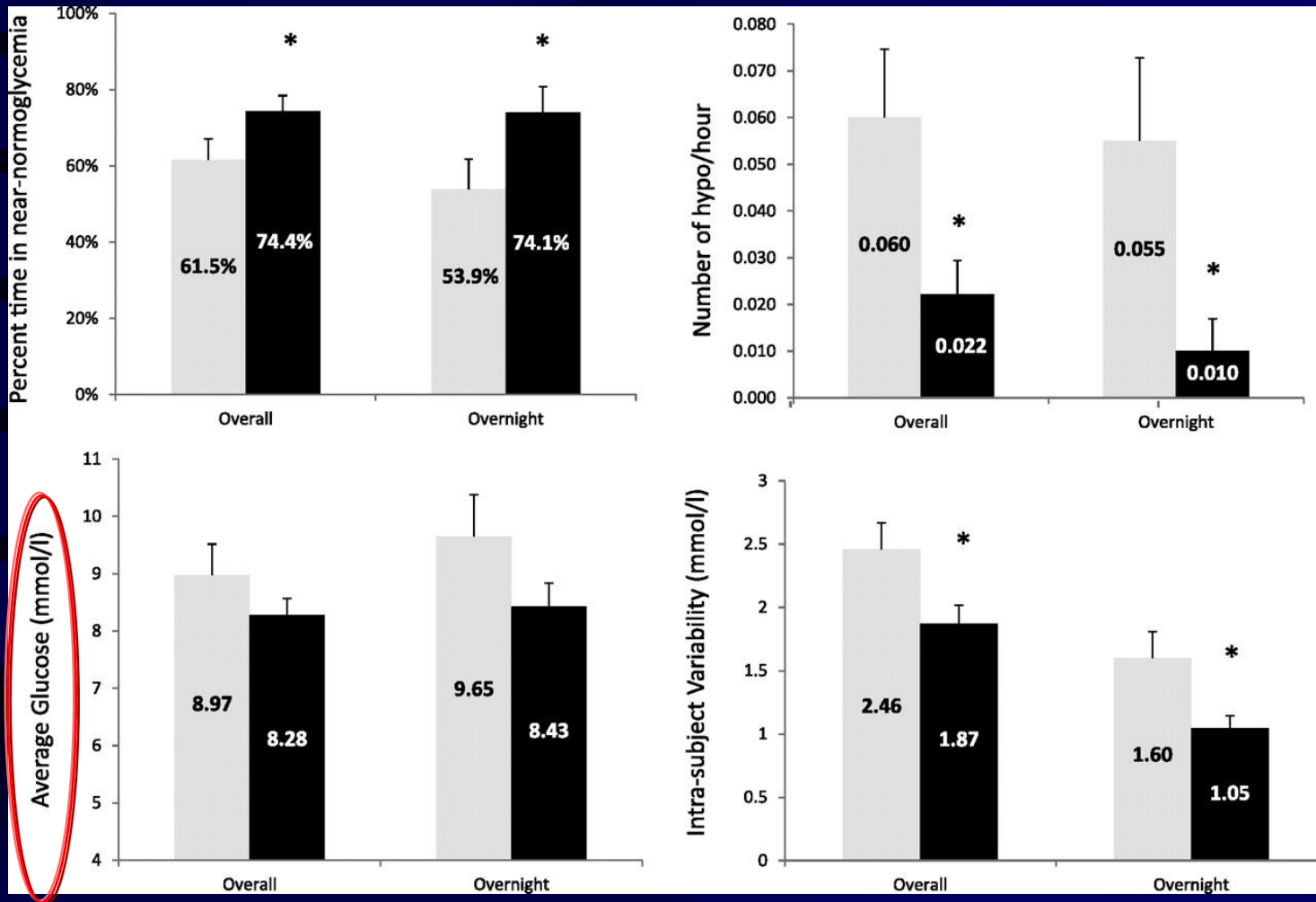


## International Artificial Pancreas Multi-Modular Approach: (2009-2013)

### SSM

- détecte l'hypo imminente
- atténue la délivrance d'insuline

# Temps passé entre 0.7 et 1.8 g/l, moyenne glycémique, épisodes d'hypo

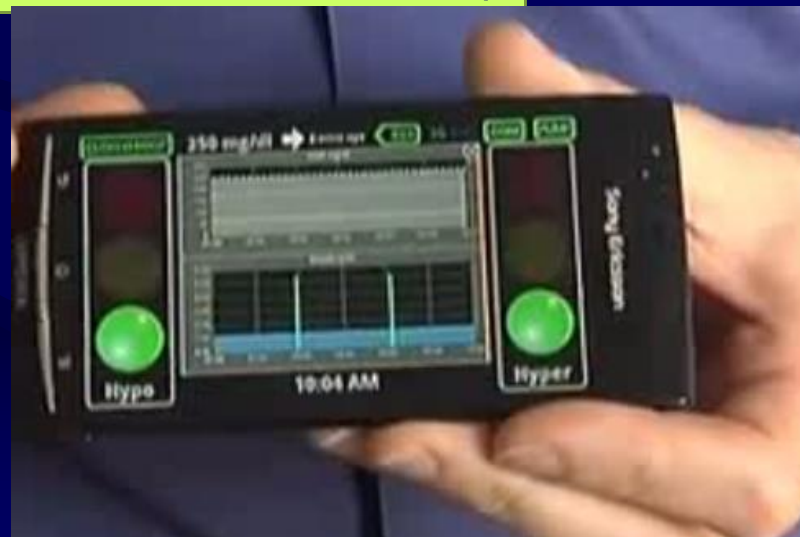


11 ado, 27 adultes, mtp et padoue, 24h

Une fois le système validé: plus besoin de surveillance médicale, de prise de sang, et donc d'hôpital!!....



Et miniaturisation++ (travail++ américains)



# Premiers pancréas artificiels ambulatoires SC/SC (1 Montpellier, 1 Padou) (hôtel- 24 au 26 oct 2011)

Devices plus petits et performants



MESURE  
CONTINUE DE  
GLUCOSE SC



Algorithme  
MPC amélioré



Délivrance de  
l'insuline SC

# Feux tricolores

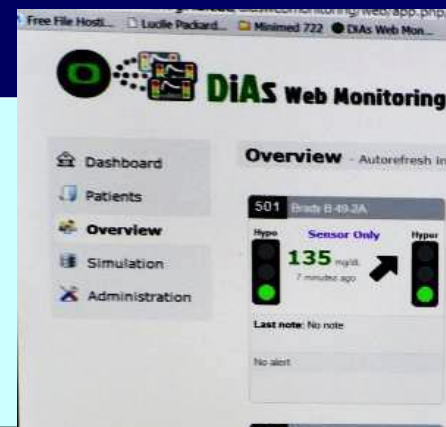


Midi Libre



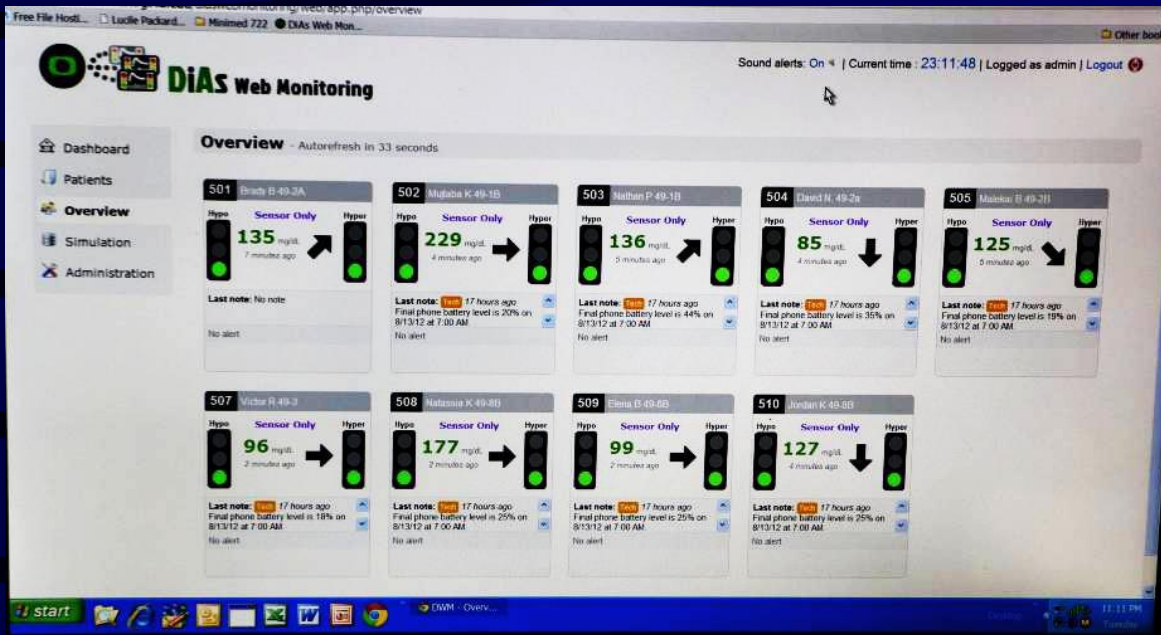
Rentrer manuellement  
la quantité de glucides

Clé 3G: surveillance à distance: 1 IDE + 1  
ingénieur dans chambre d'hôtel à côté  
le médecin dans son lit 😊  
Télémédecine..



BF à l'hôtel 28 h, Prototype  
5 à Montpellier, et 20aine en tout (Italie, USA)...





USA, été 2012, 3 camps, 20 enfants: moins d'hypo

**2014**

- **Pancréas artificiel, 250 sujets, pendant 6 mois**
- **(USA, Hollande, France, Italie)**

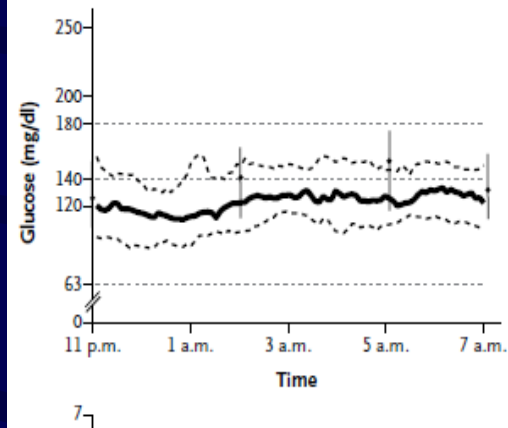
## Nocturnal Glucose Control with an Artificial Pancreas at a Diabetes Camp

**Moshe Phillip, Fév 2013**  
**56 enfants 10-18 ans**  
**moins d'hypo nocturnes**

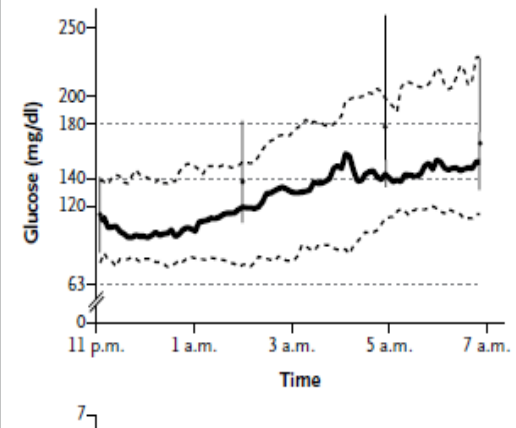
**Table 2. Primary End Points in the 54 Patients.\***

Variable	Artificial Pancreas	Control
Total number of episodes of glucose levels <63 mg/dl†	7	22
Time that glucose level was <60 mg/dl (min)‡		
Median	0	0
Interquartile range		0–27.5
Overnight glucose level (mg/dl)		
Median	126.4	140.4
Interquartile range	115.7–139.1	105.7–167.4

**A Artificial-Pancreas Nights**



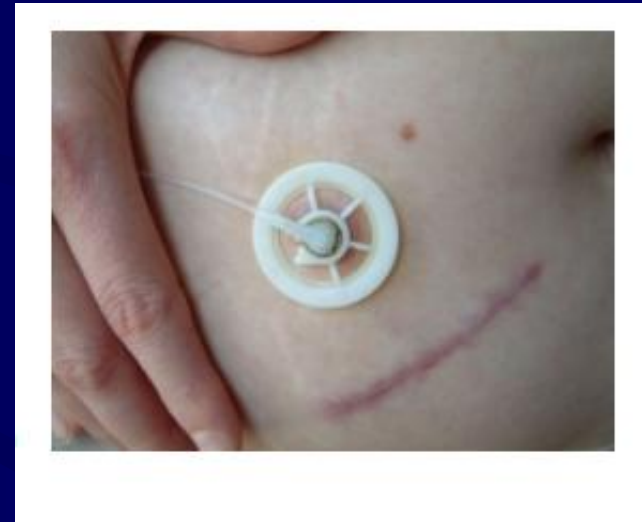
**B Control Nights**



**Hovorka, 2013: Etude pilote, pancréas artificiel en externe sans monitoring, 2 sujets, une semaine environ**

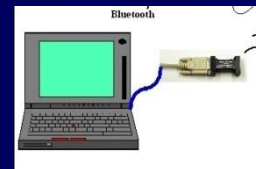
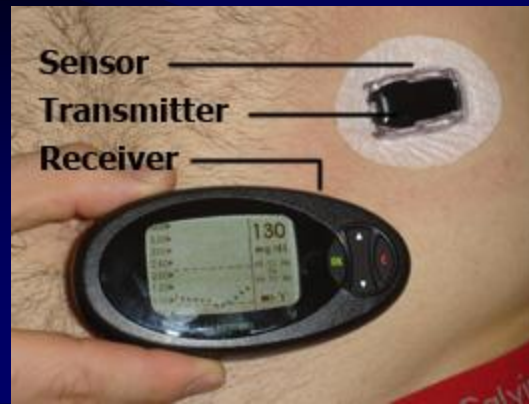
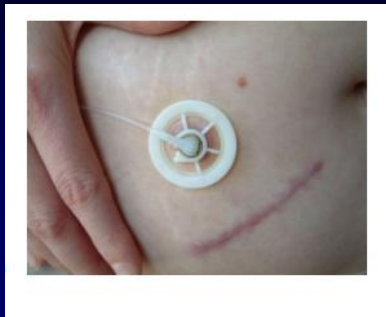
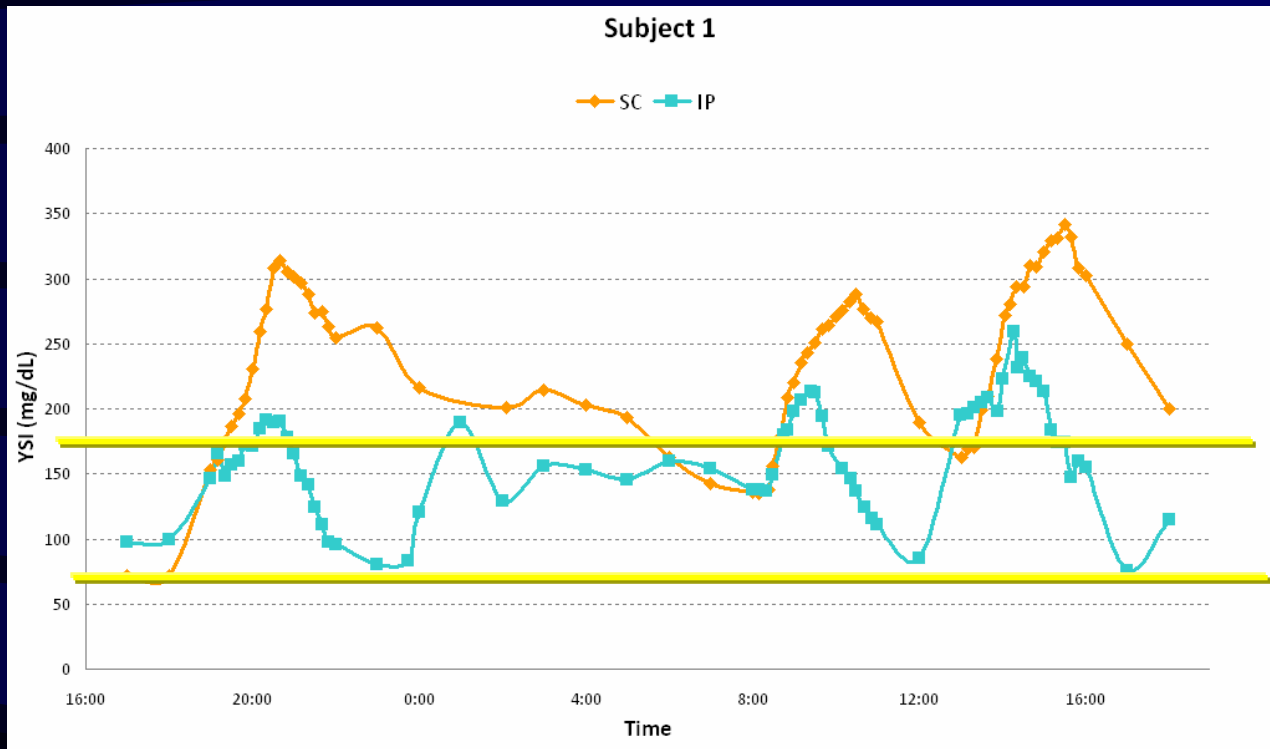
# Diaport (Roche): KT IP + pompe SC

- 1e génération: infections locales
- 2e génération : marquage CE récent



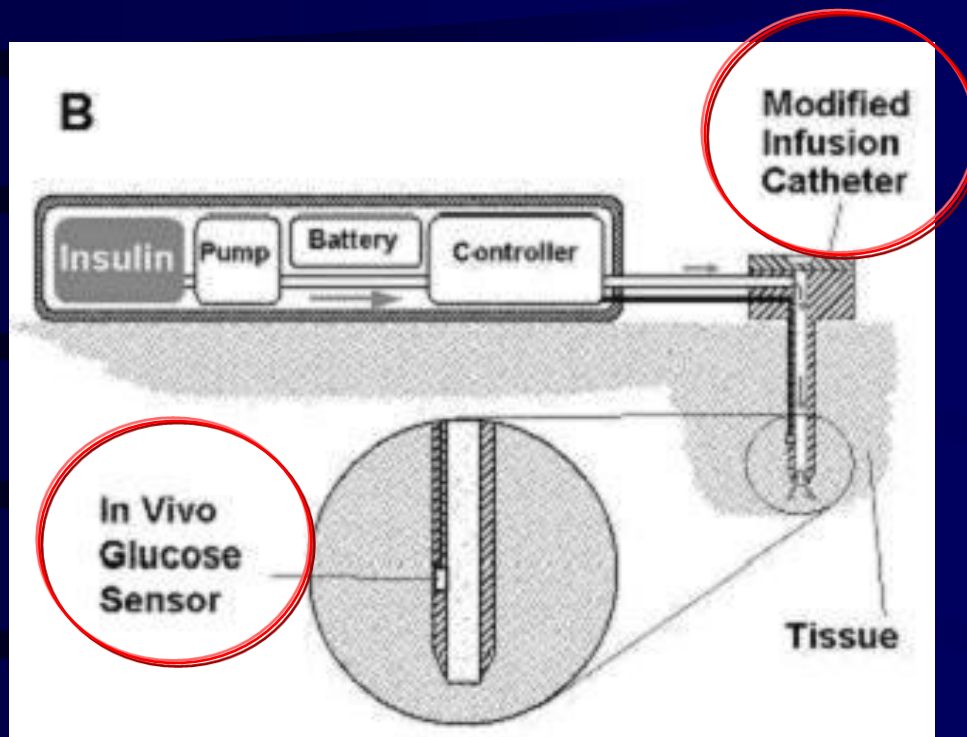
**15 Allemagne, 10 Montpellier, bientôt Europe...**

# BF SC/SC vs SC/IP



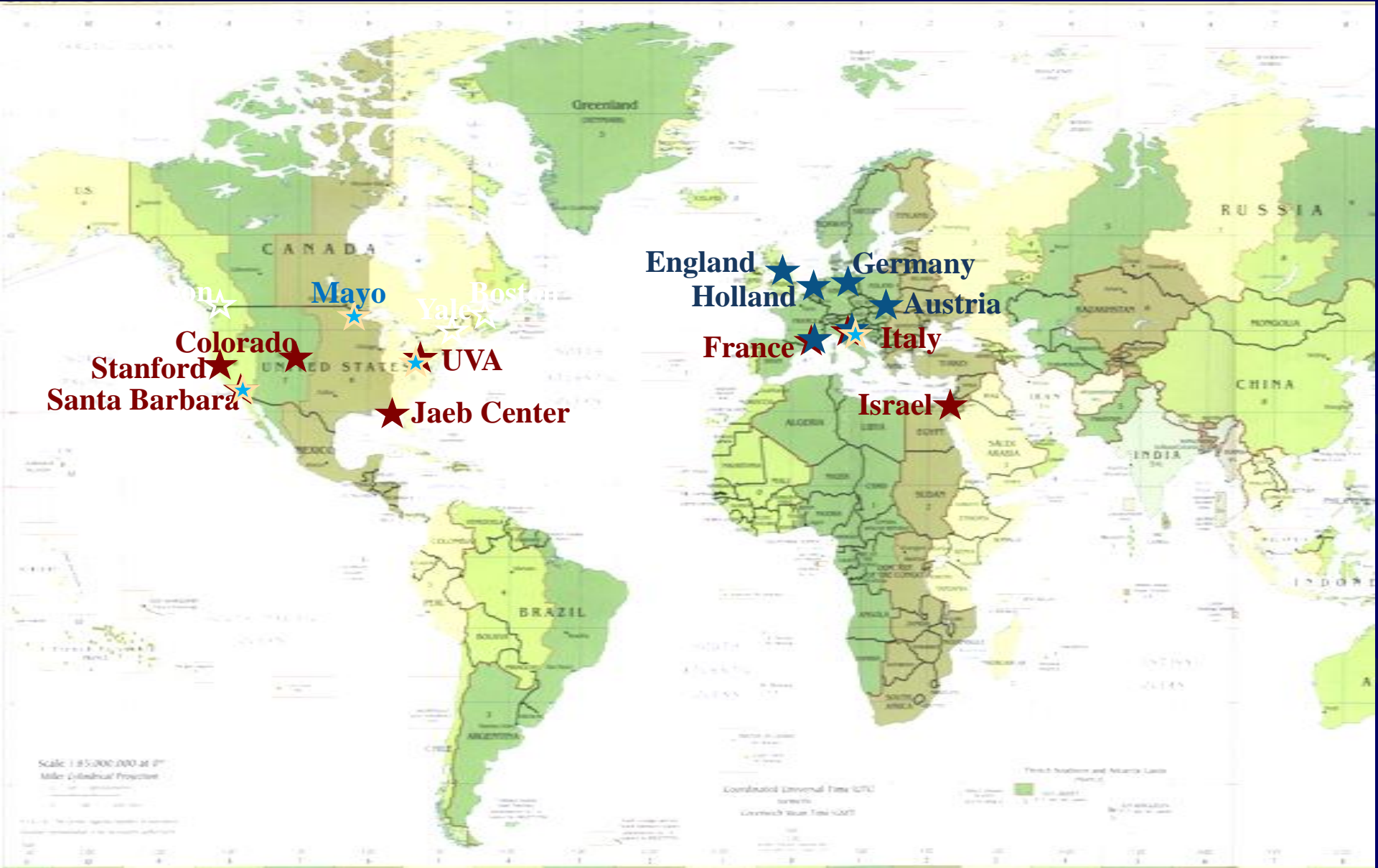
algorithm MPC

**BIENTOT...**



**Progrès capteurs SC (dexcom G4/G5, Roche..)...**

**Projet franco-français Diabeloop, autre algorithme CEA**



Stanford★  
Santa Barbara★  
Colorado★  
Mayo★  
Boston★  
Yale★  
UVA★  
Jaeb Center★

England★  
Holland★  
Germany★  
Austria★  
France★  
Italy★  
Israel★

Scale 1:85,000,000 at 11"  
Miles Cylindrical Projection

Coordinated Universal Time (UTC)  
Greenwich Mean Time (GMT)

Through Southern and Atlantic Oceans

- **Pancréas artificiel**
- **Faisable**
- **Efficace, fiable**
  
- **PRISE EN CHARGE???**



# Remerciements

Patients

Equipes de recherche à travers le monde (usa, europe)

Financeurs



The International AP Study Group



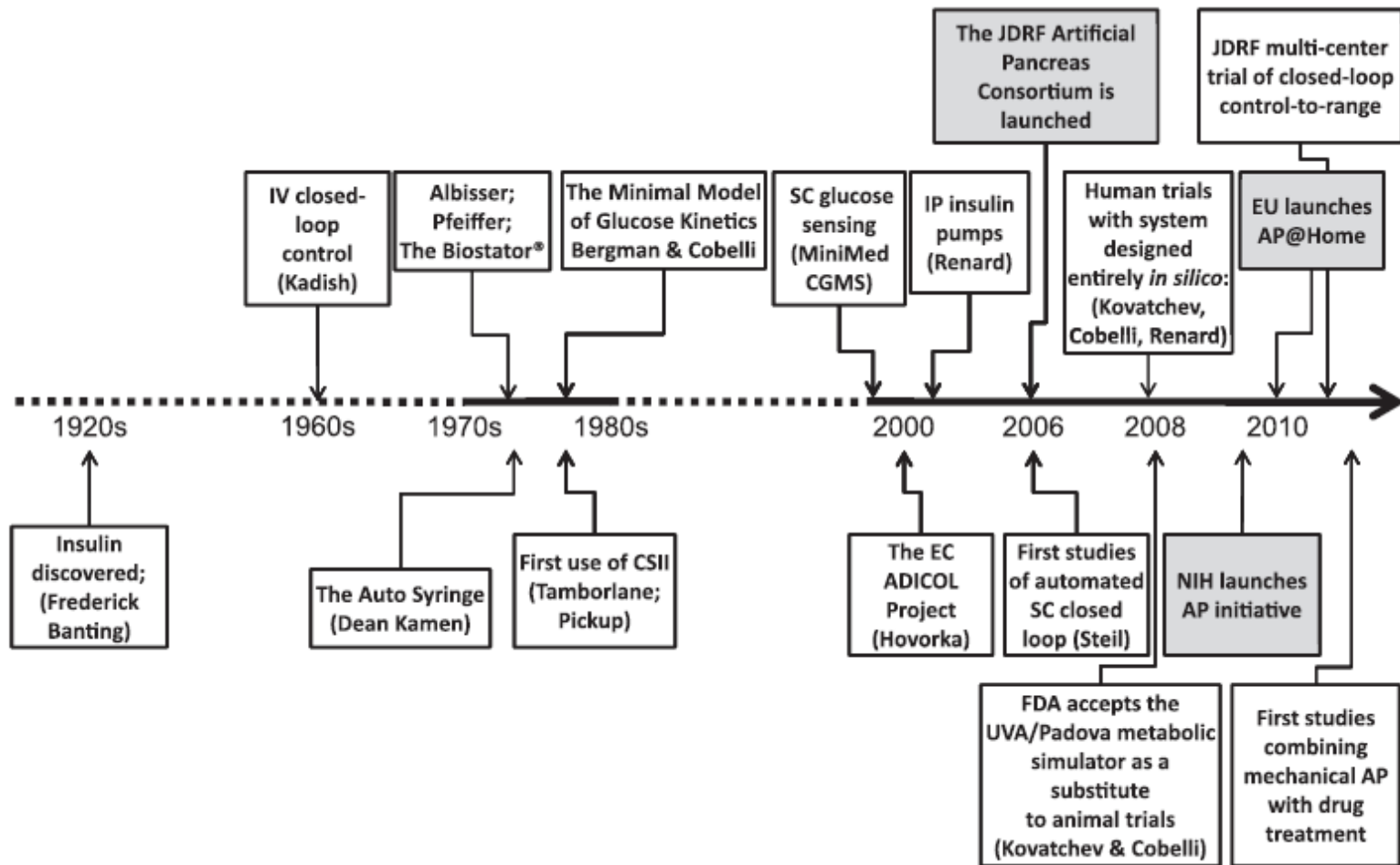


FIG. 2. Key milestones in the timeline of AP progress. EU, Europe; IP, intraperitoneal; NIH, National Institutes of Health; SC, subcutaneous.

