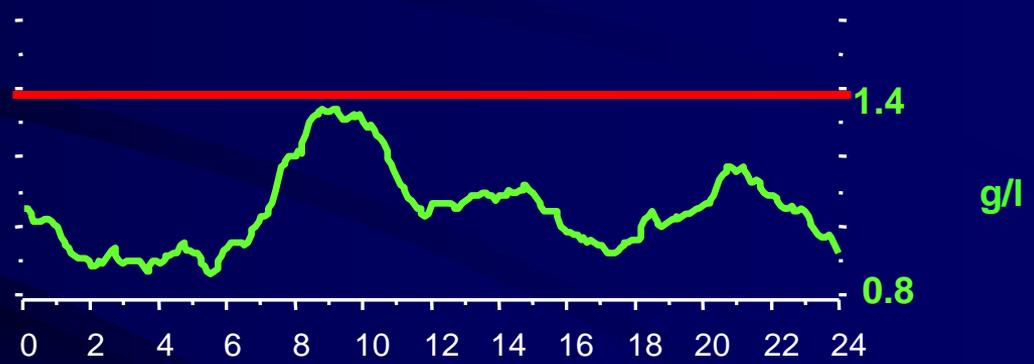
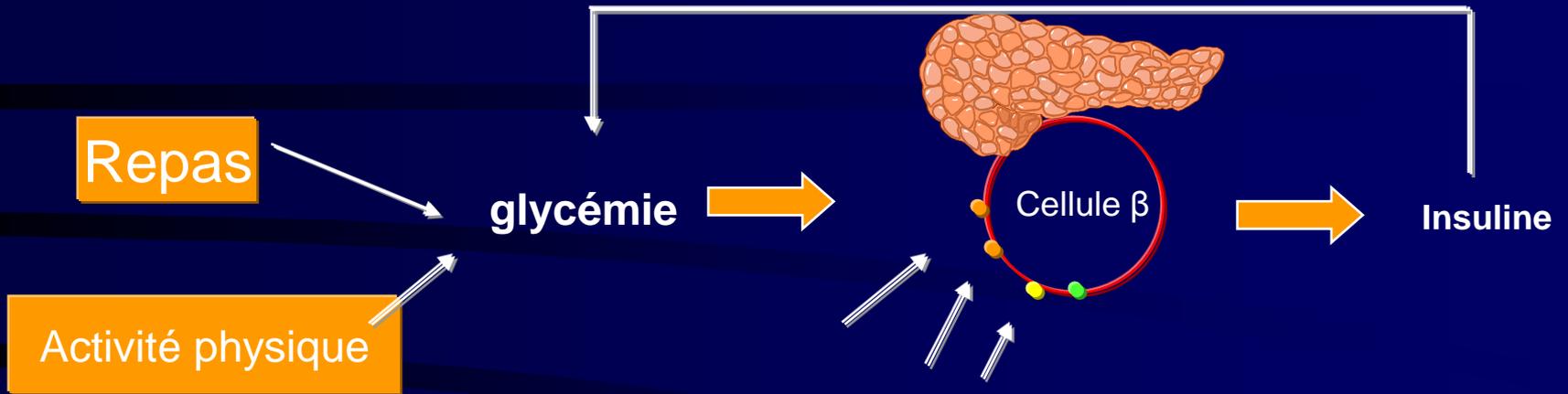


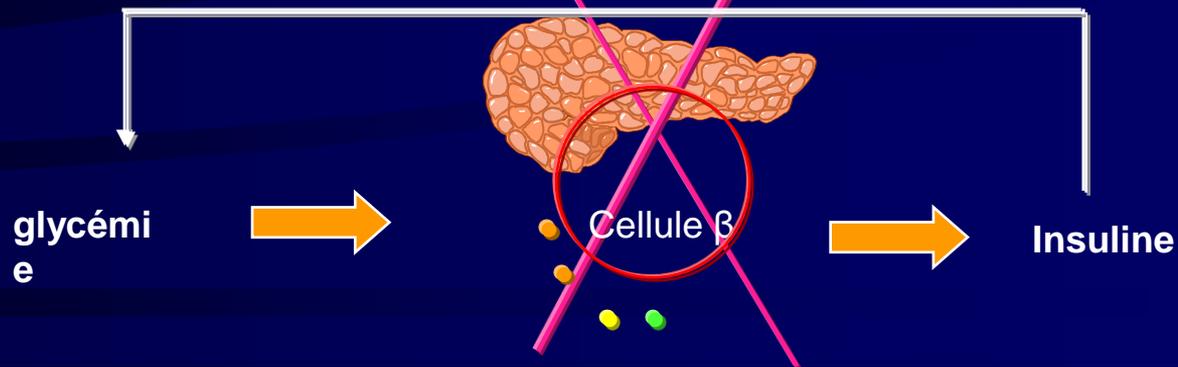
La boucle fermée Pancréas Artificiel

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

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



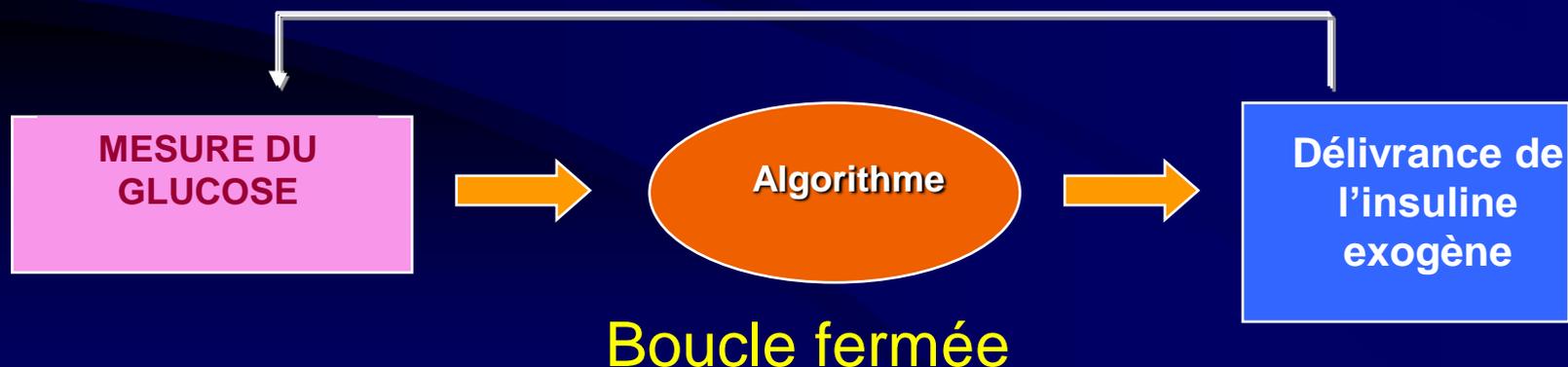
Diabète de type 1



Pancréas artificiel

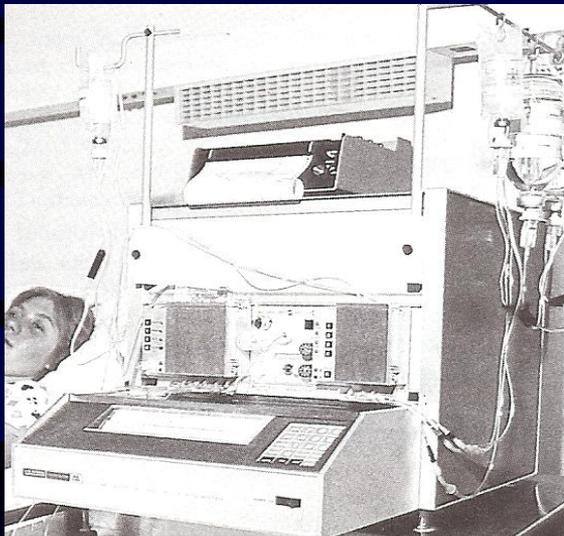
systeme automatisé sans intervention de l'homme avec modulation constante et adaptée de la délivrance d'insuline.

Restaurer l'insouciance / Eviter les hypo



Années 1970 : 1^e pancréas artificiel extracorporel

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

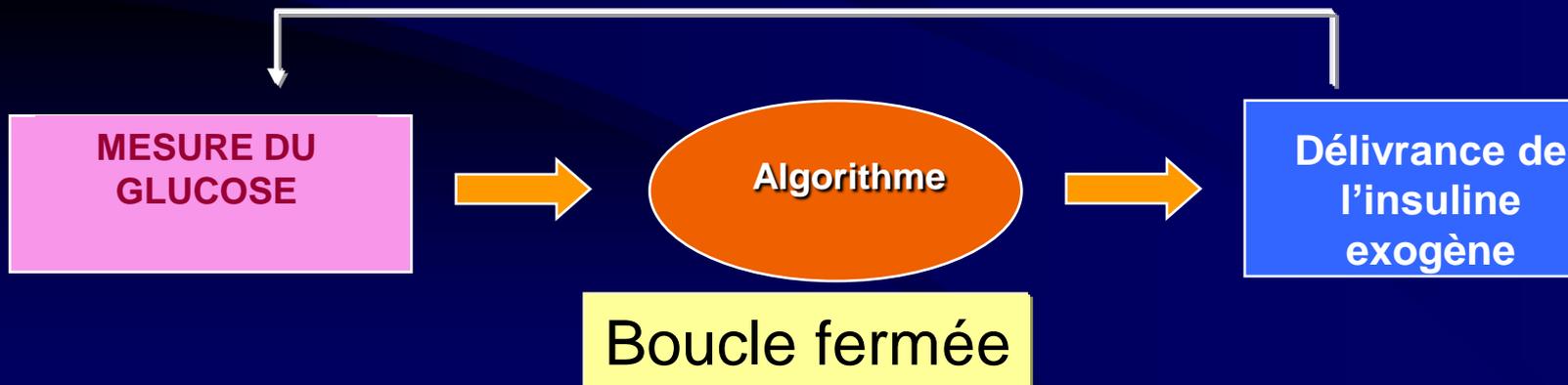


CERTES EFFICACE MAIS ENCOMBRANT..
TROUVER UN COMPROMIS ENTRE EFFICACITE ET FAISABILITE



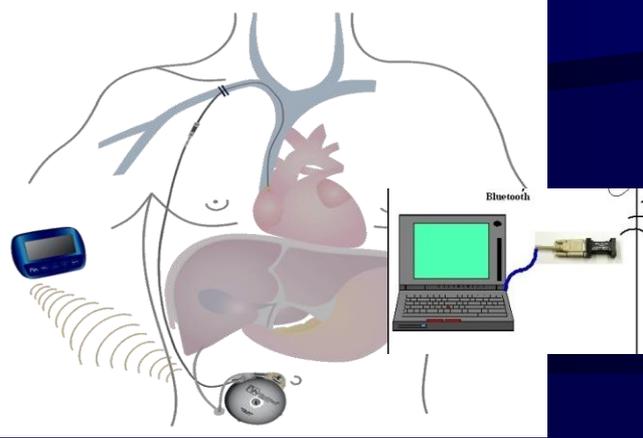
DEPUIS... progrès à tous les niveaux

- **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)

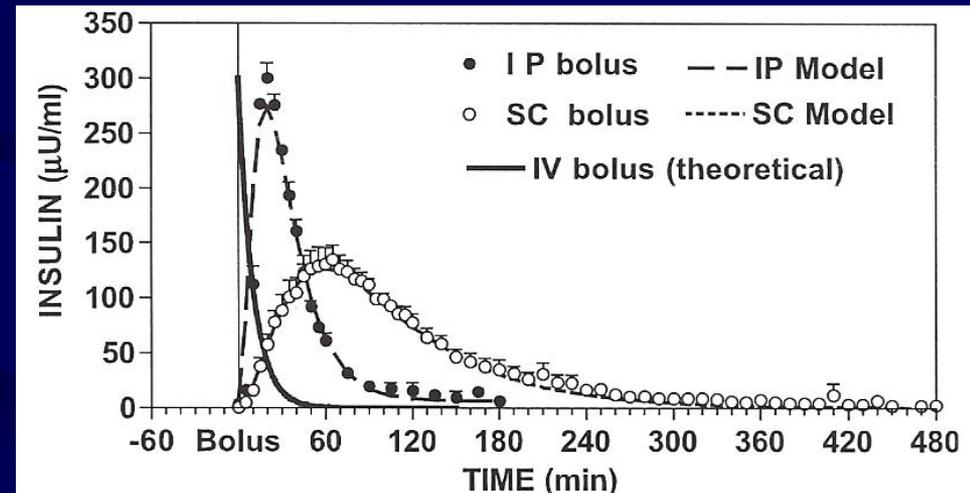
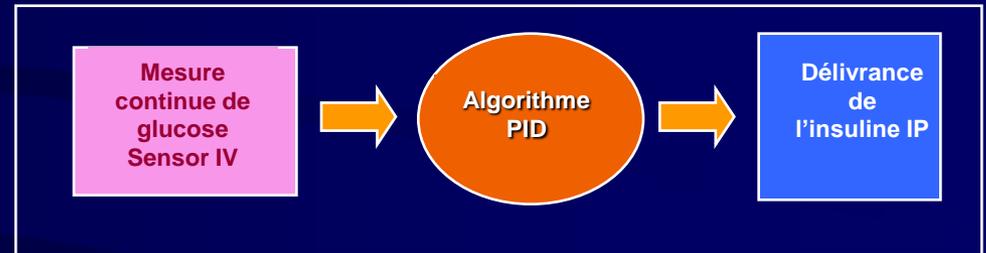


1^e pancréas artificiel implanté

BF IV/IP (2001):



depuis 1981



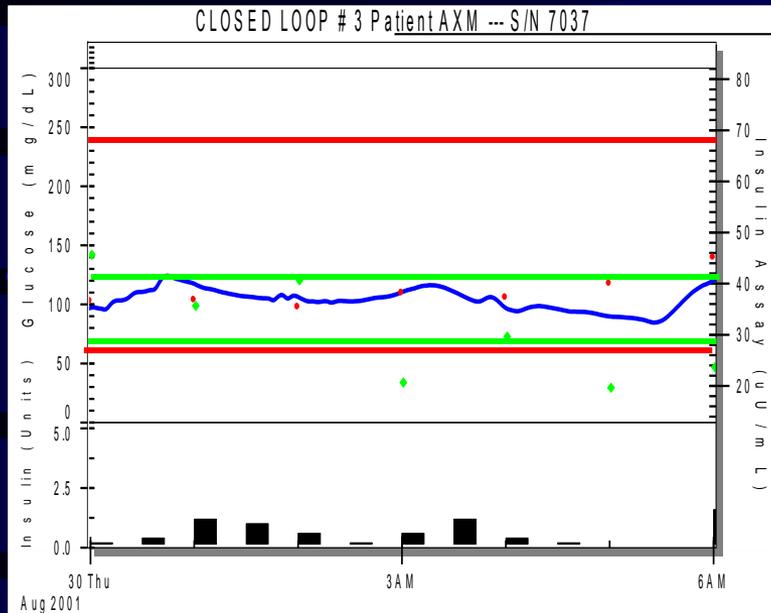
Indications très limitées: diabète instable malgré pompe SC

Algorithme PID

Proportional integral derivative : thermostat

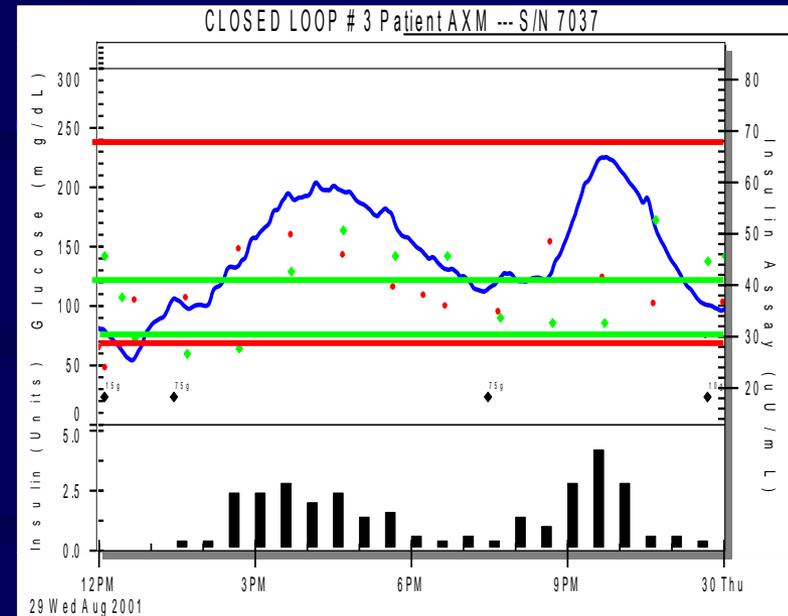
Voie IP + rapide, + physiologique 6

BF la nuit (0h-6 h)



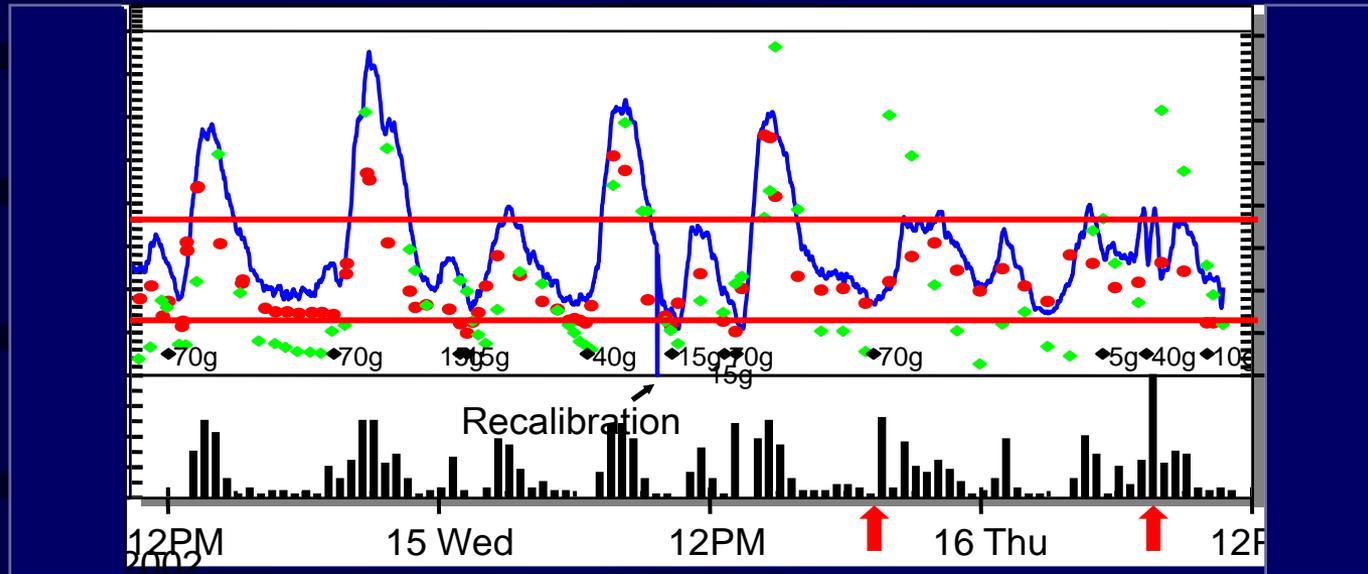
Bon contrôle de la glycémie (0,7 à 1,2 g/l)

BF (12h-0h)



Mauvais contrôle de la glycémie pendant les périodes de repas

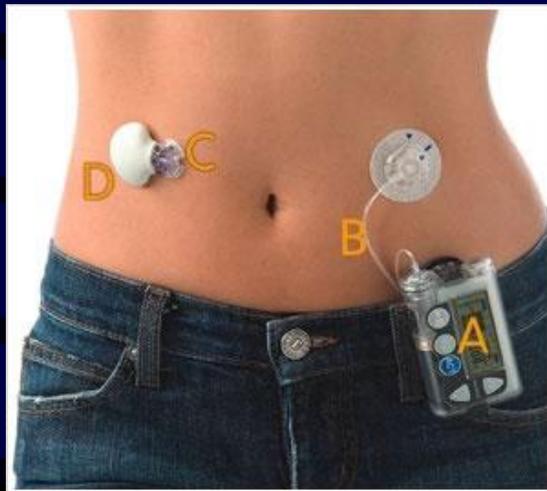
BF IV/IP entière vs BF partielle IV/IP avec un bolus de repas (2002)



	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))

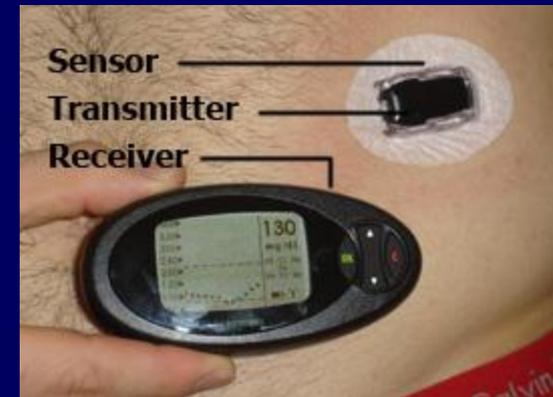
Développement de Capteurs SC de glucose



Enlite System,
Medtronic



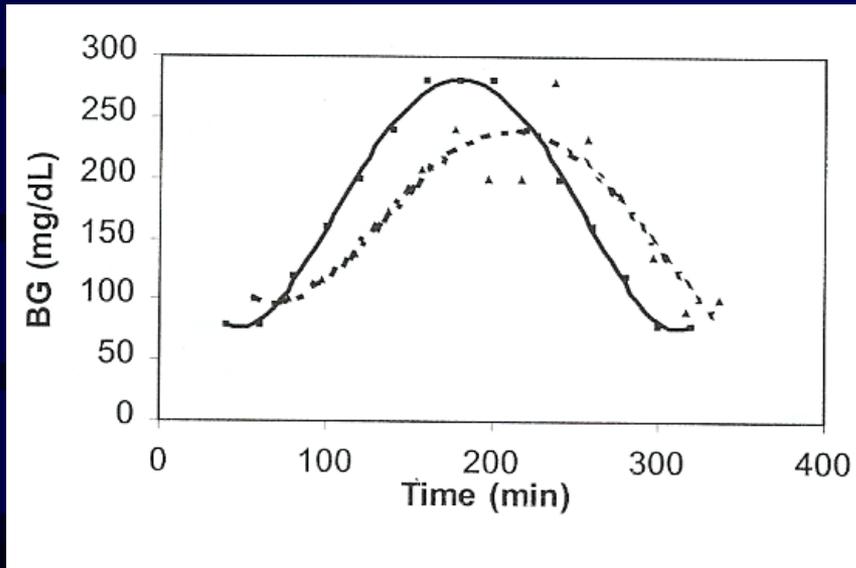
Navigator®, Abbott



Seven plus, DexCom



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

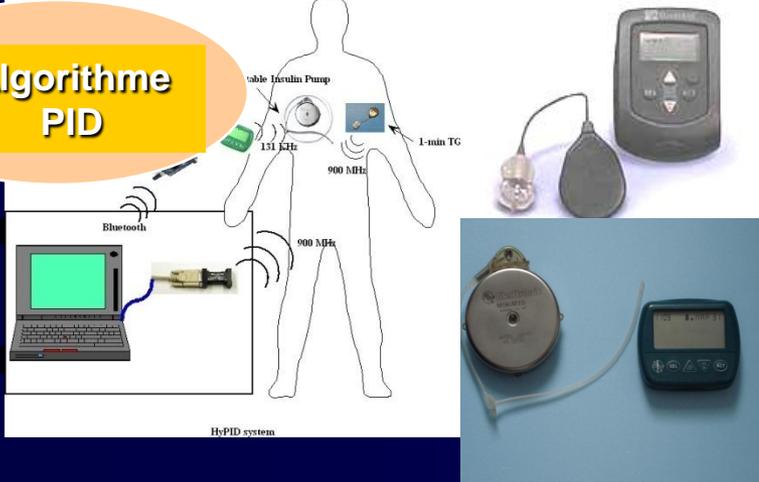


Kulcu E et al. Dia Care 2003



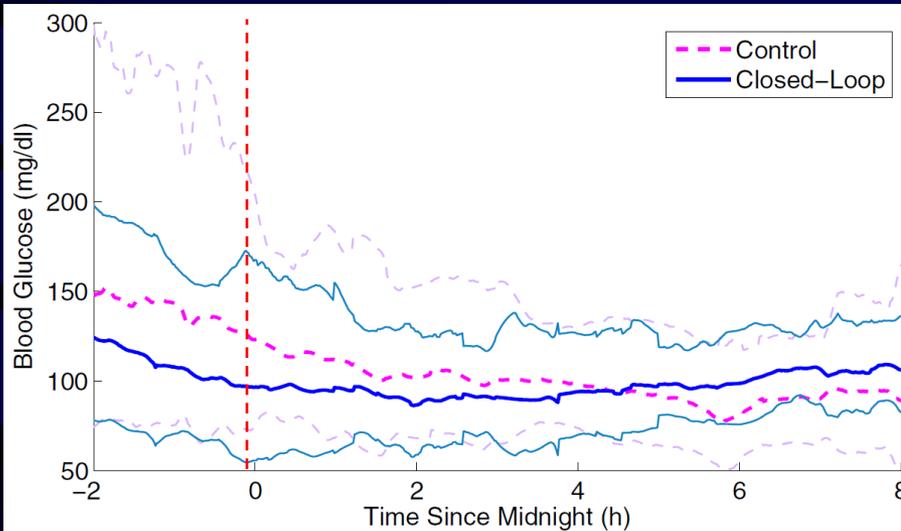
Délais et Amplitudes des Variations par rapport à la Glycémie Réelle

Algorithme PID



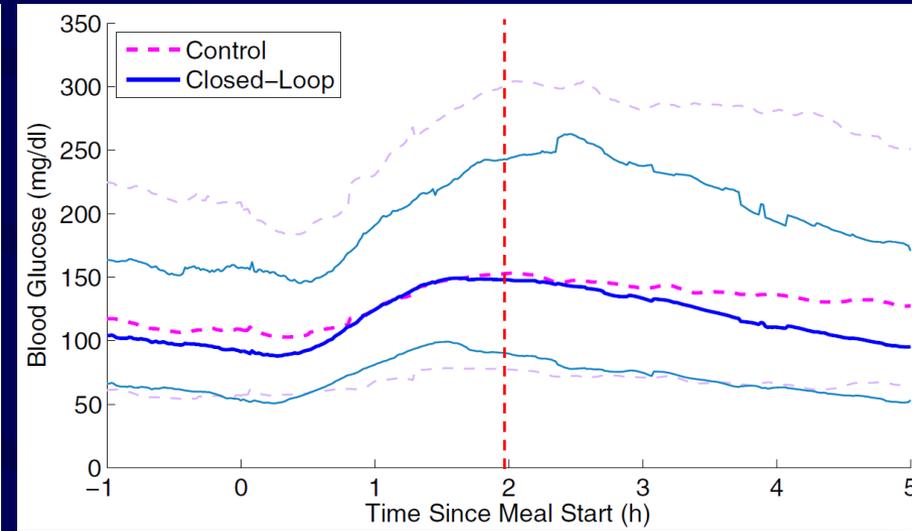
BF SC/IP Etude HyPID (2007-2008):

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)

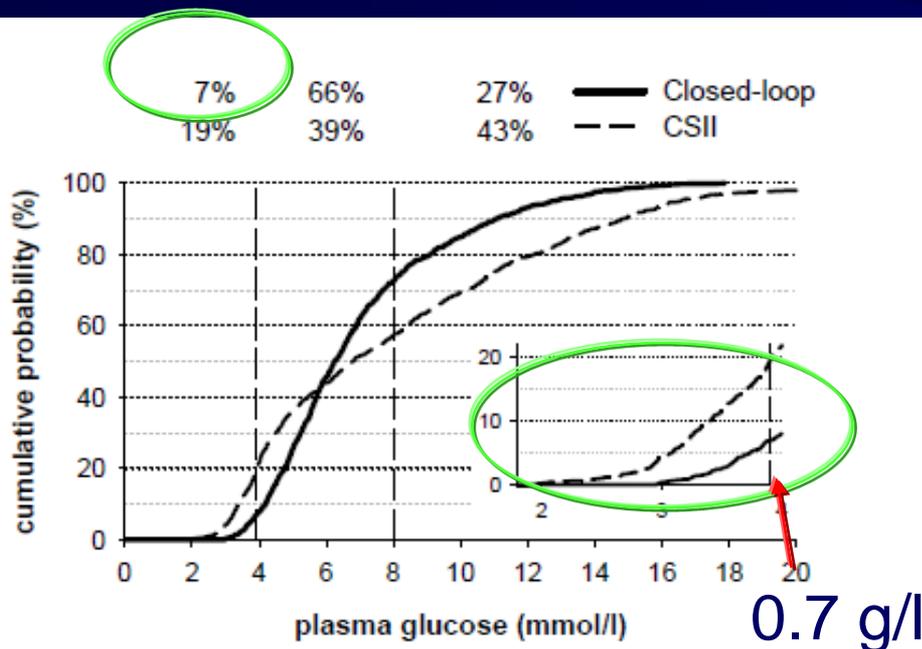


BF SC/SC (algorithme PID)...



- 1^e 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):

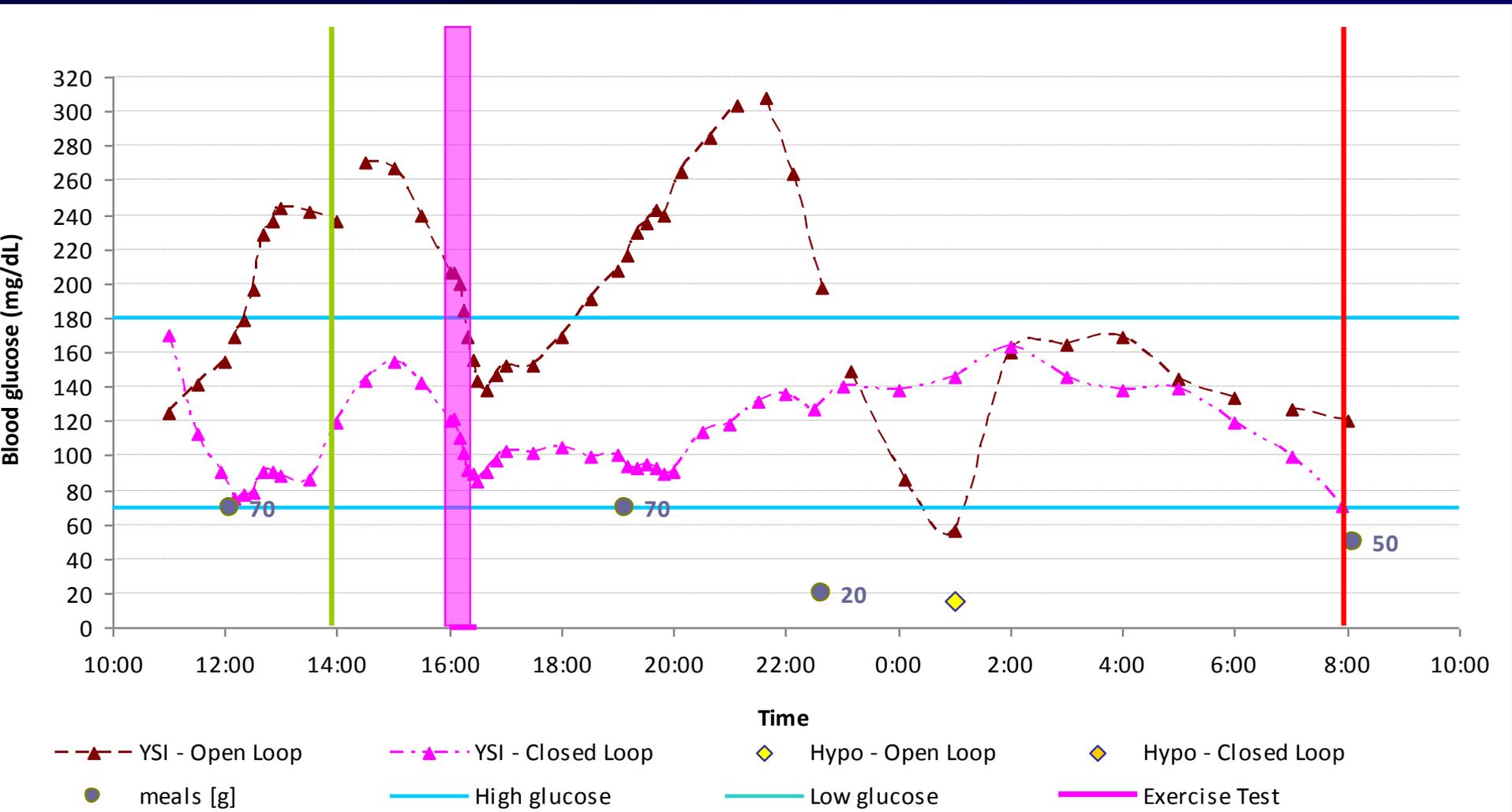
USA-Italie-Montpellier (n=24)

algorithme MPC

adultes diabétiques de type 1

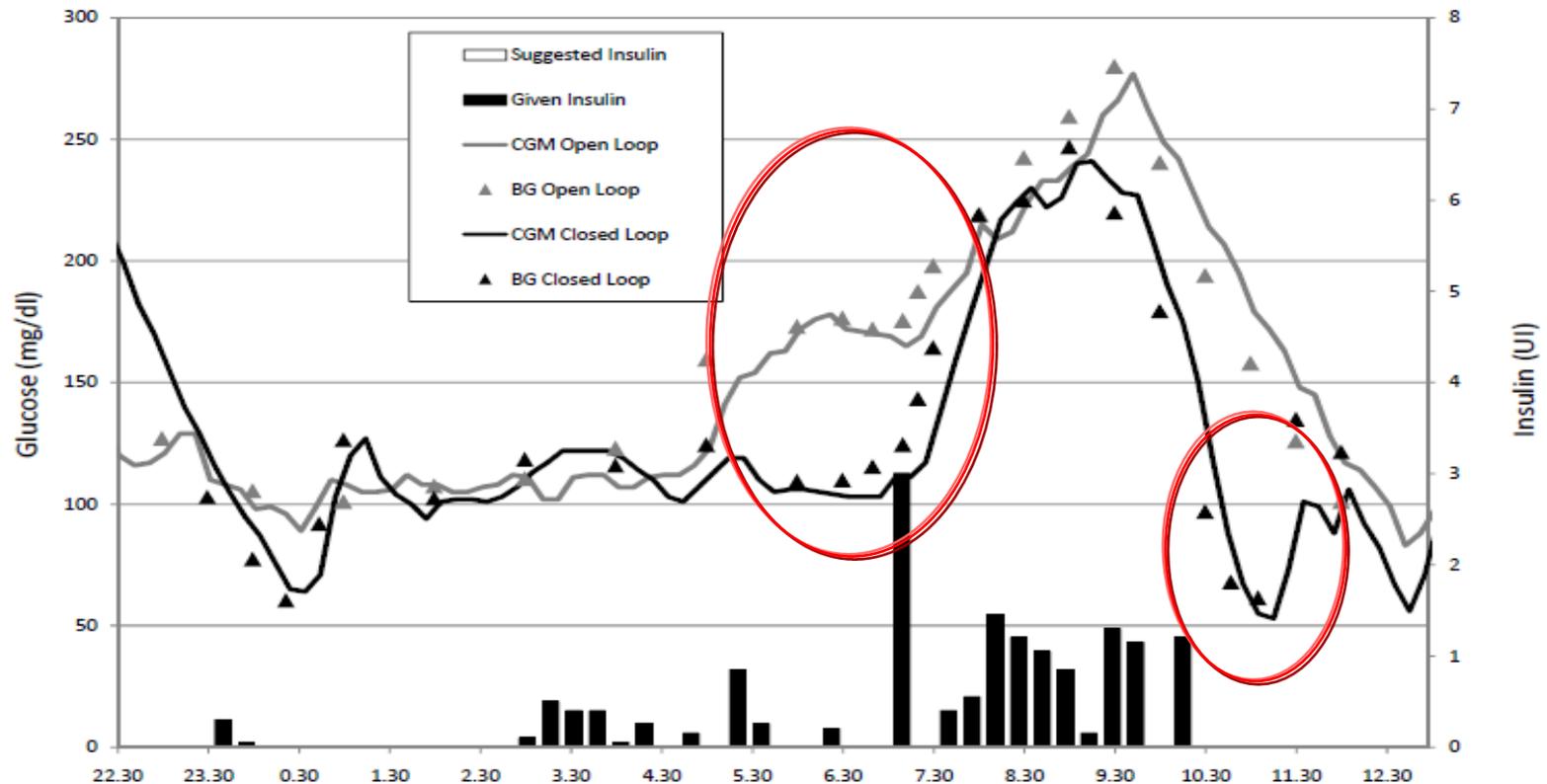


Surveillance (médecin + ingénieur) 24 h/24h, prises de sang/h ordinateurur



Presque parfait!!!

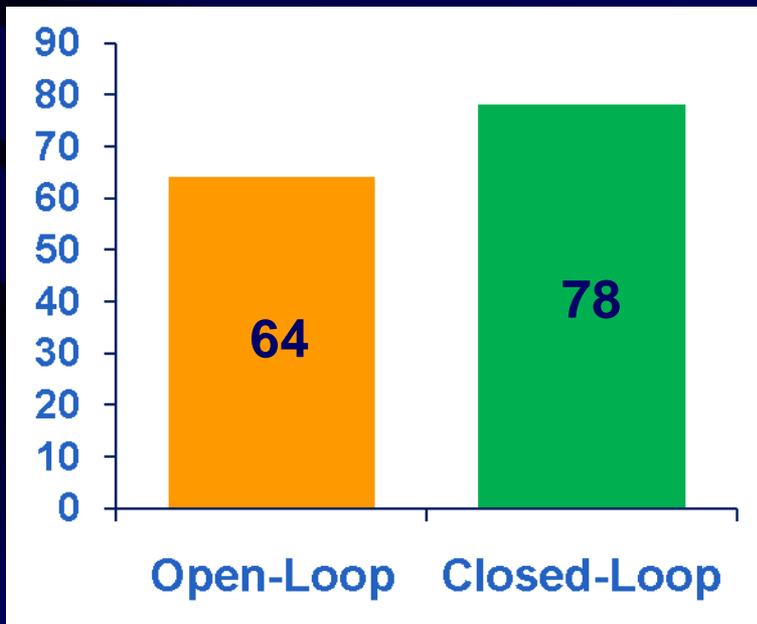
Subject MPL-002



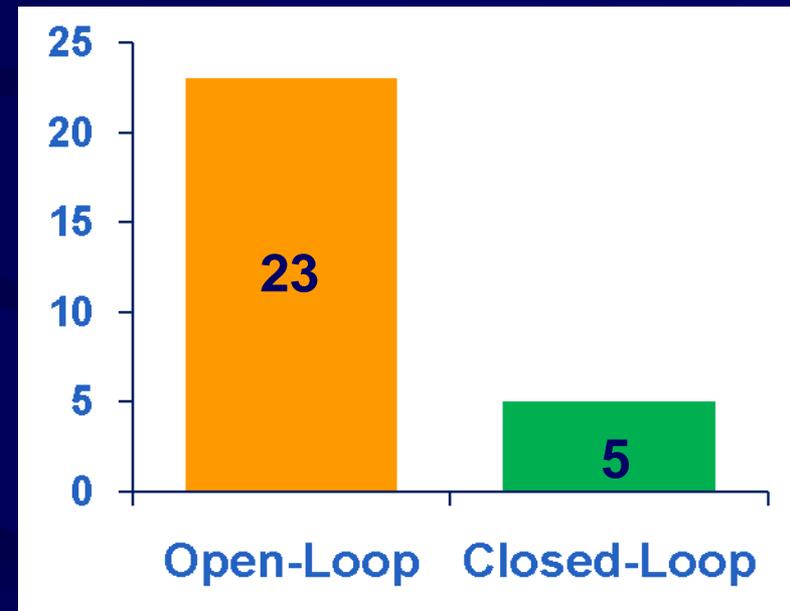
BF : meilleure stabilité glycémique la nuit et prévention du « phénomène de l'aube » mais l'action retardée de l'insuline SC au moment du repas entraîne des hyper/hypoglycémies.

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

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

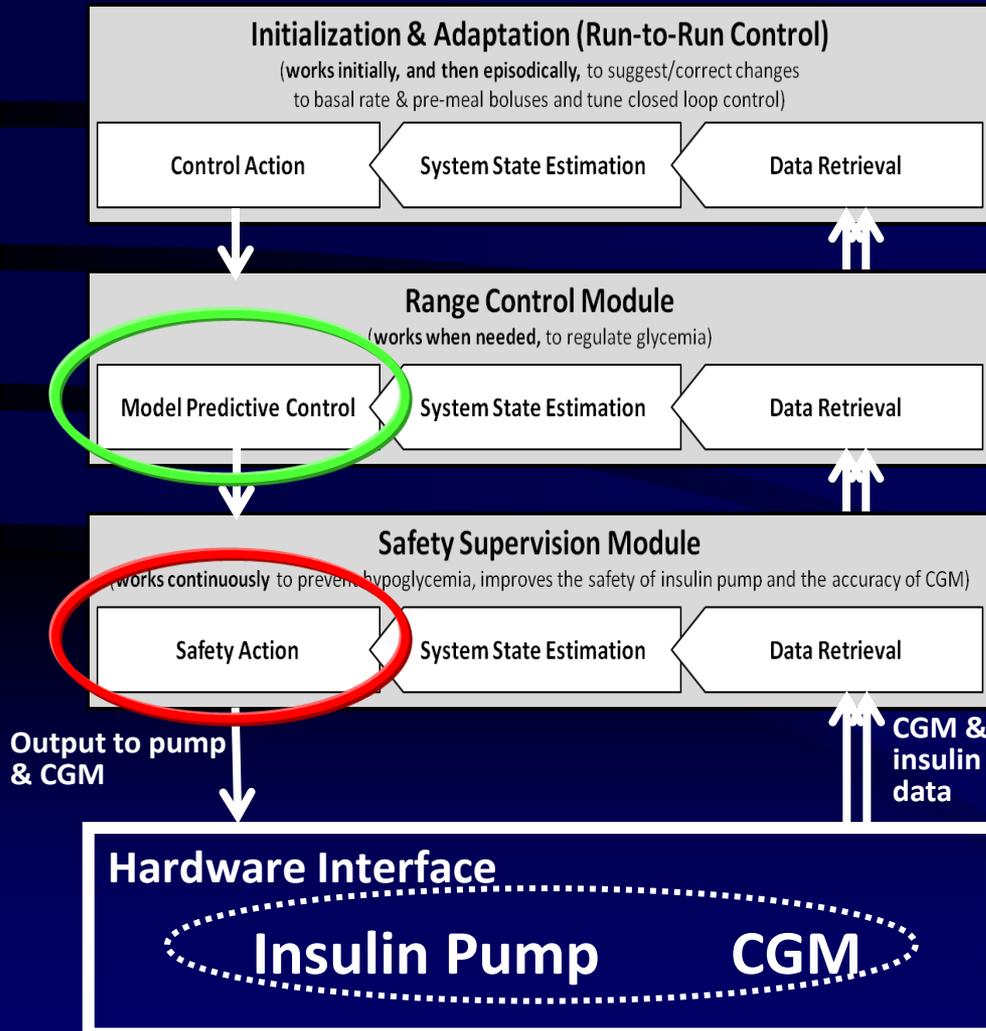


Hypo nocturnes (<0.7 g/L)



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

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

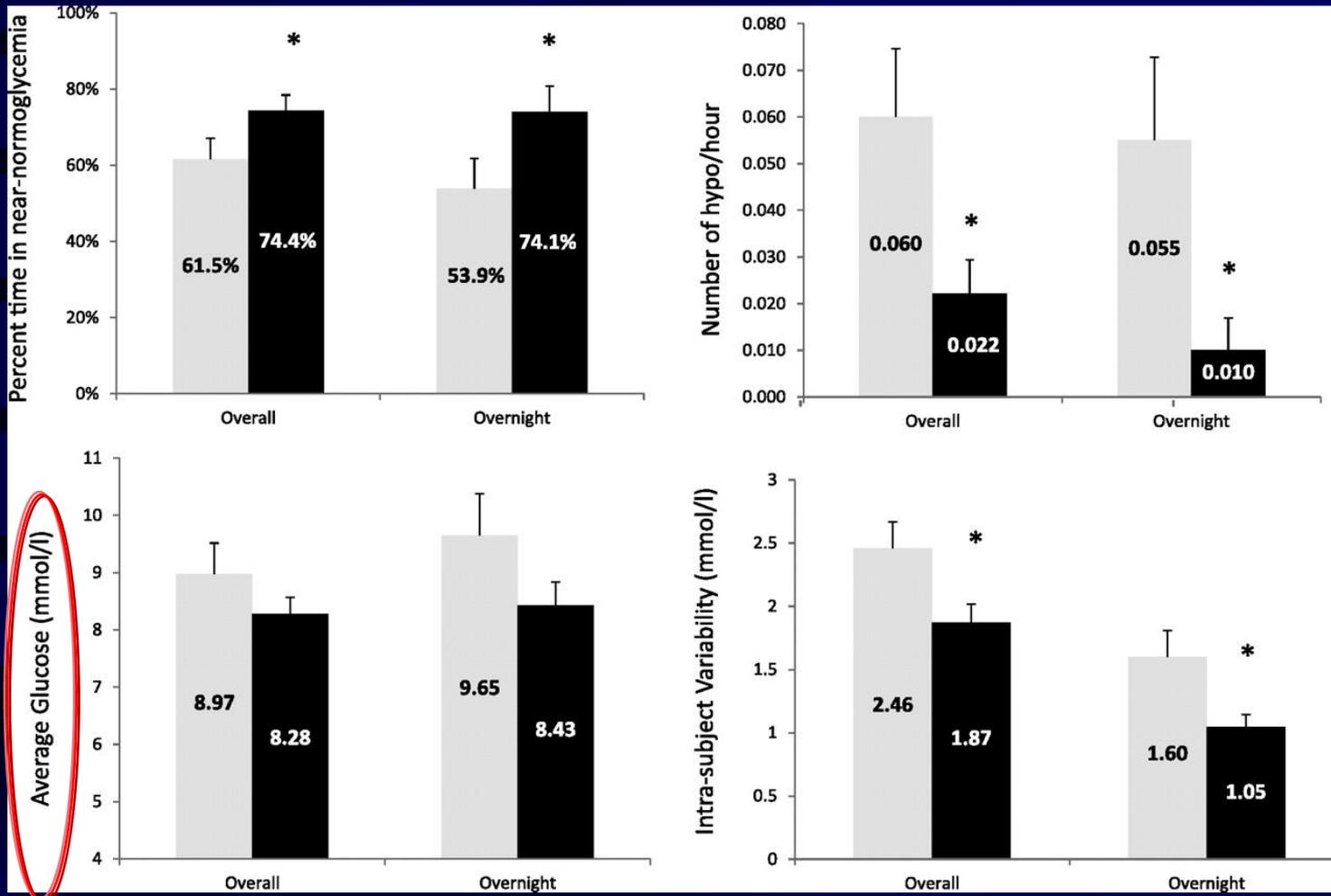


International Artificial Pancreas Multi-Modular Approach: (2009-2013)

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

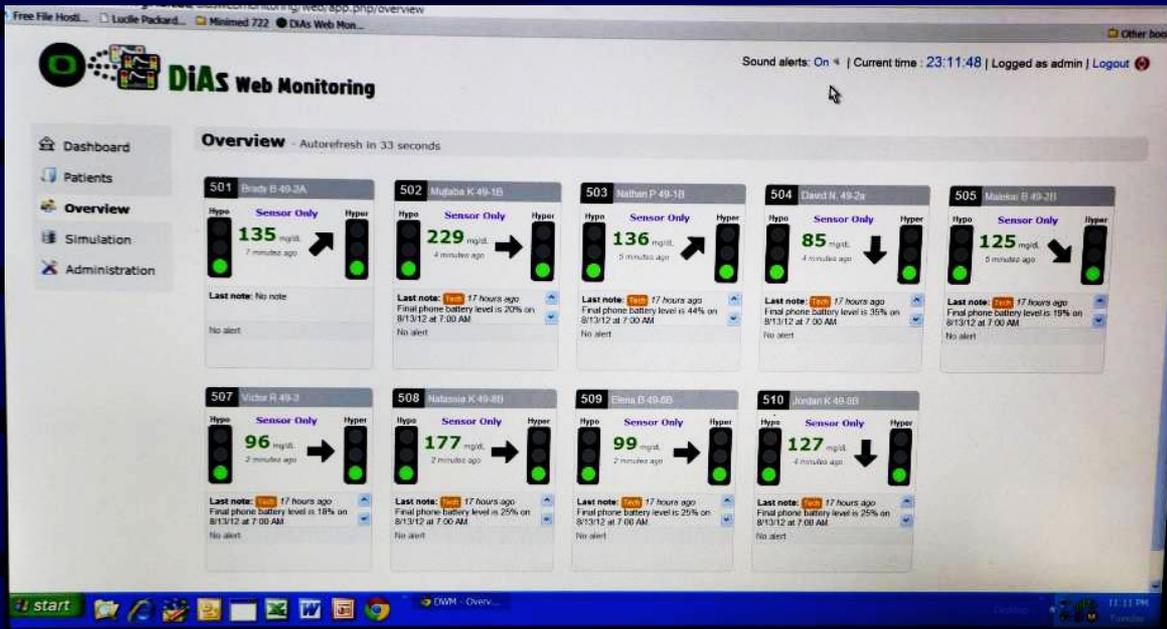


Rentrer manuellement
la quantité de glucides

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)**

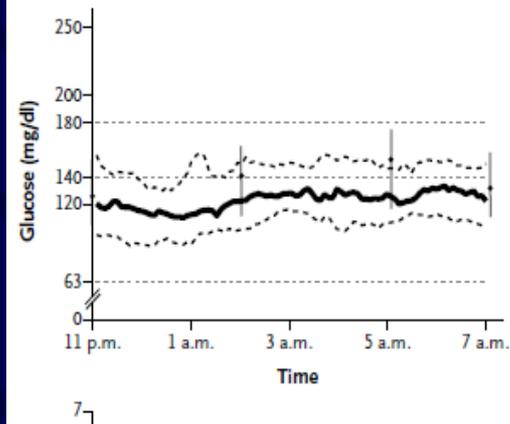
Nocturnal Glucose Control with an Artificial Pancreas at a Diabetes Camp

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

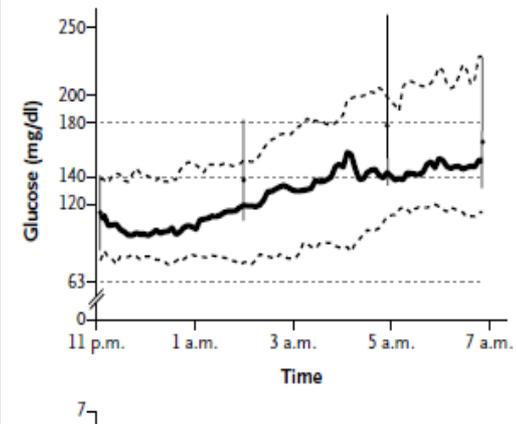
Table 2. Primary End Points in the 54 Patients.*

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



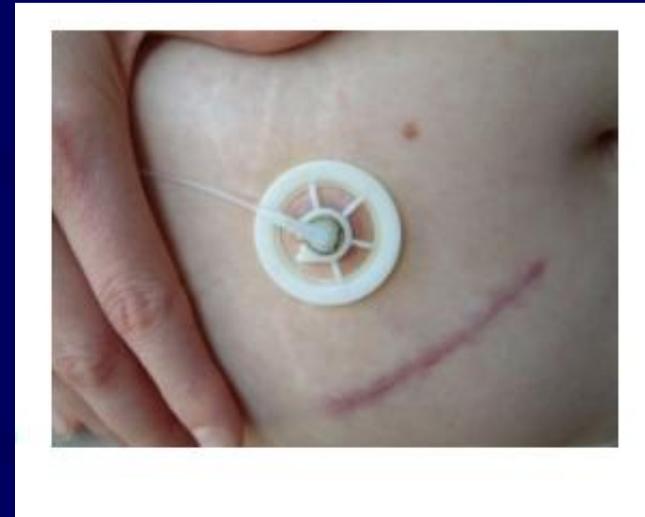
B Control Nights



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

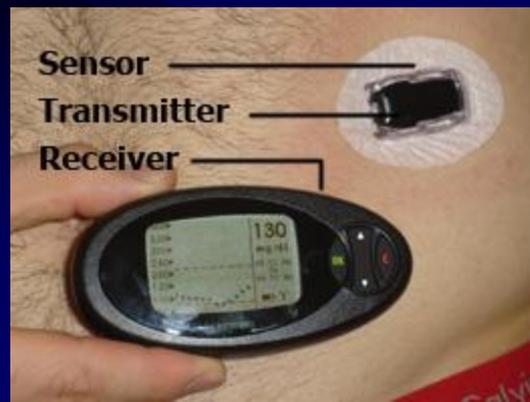
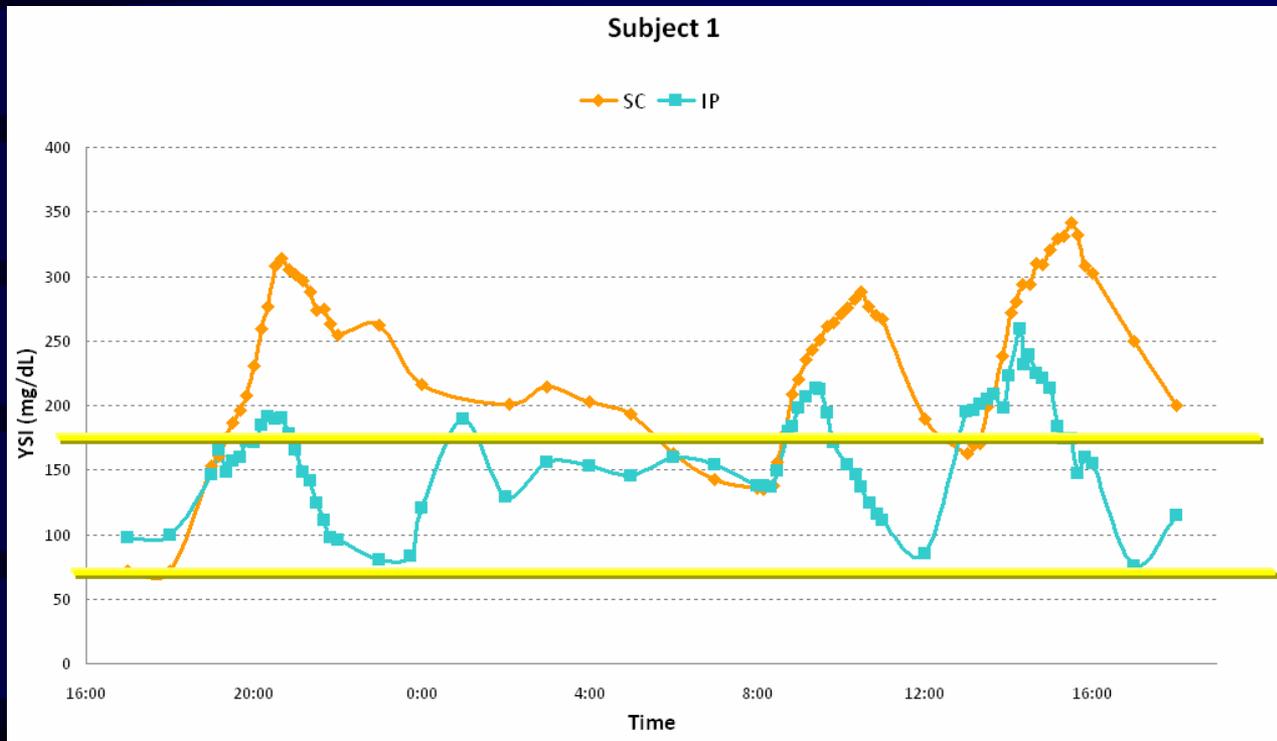
Diaport (Roche): KT IP + pompe SC

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



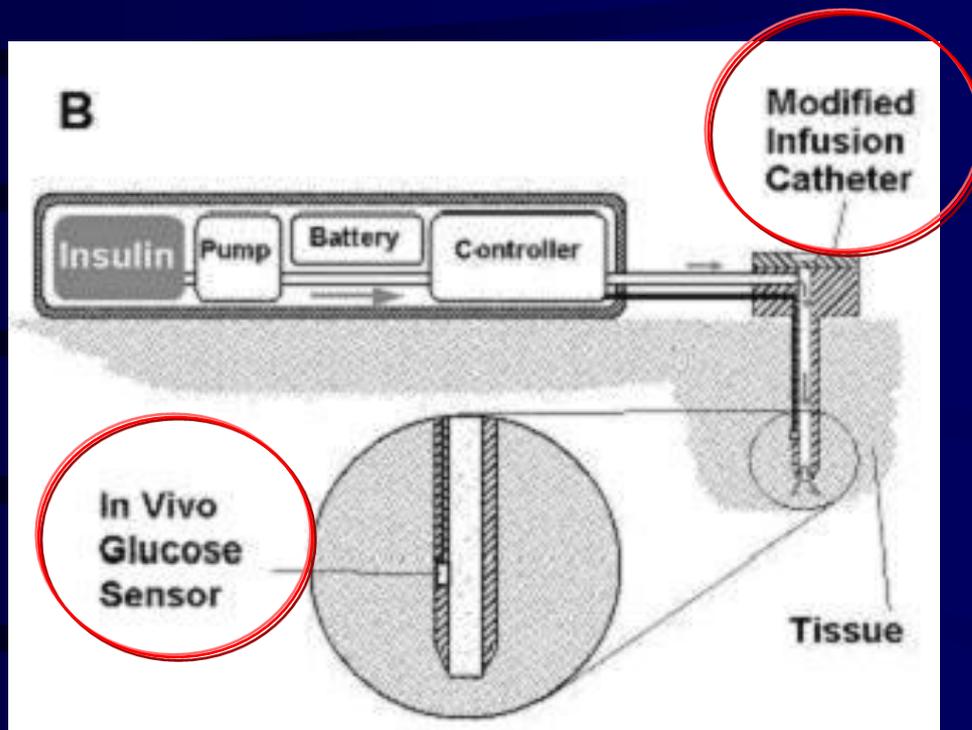
15 Allemagne, 10 Montpellier, bientôt Europe...

BF SC/SC vs SC/IP



algorithm MPC

BIENTOT...



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

Projet franco-français Diabeloop, autre algorithme CEA



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

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

Scale 1:85,000,000 at 47°
Miles Cylindrical Projection

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

Through Southern and Atlantic Oceans

- **Pancréas artificiel**
- **Faisable**
- **Efficace, fiable**

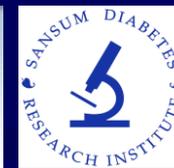
- **PRISE EN CHARGE???**

Remerciements

Patients

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

Financeurs



The International AP Study Group



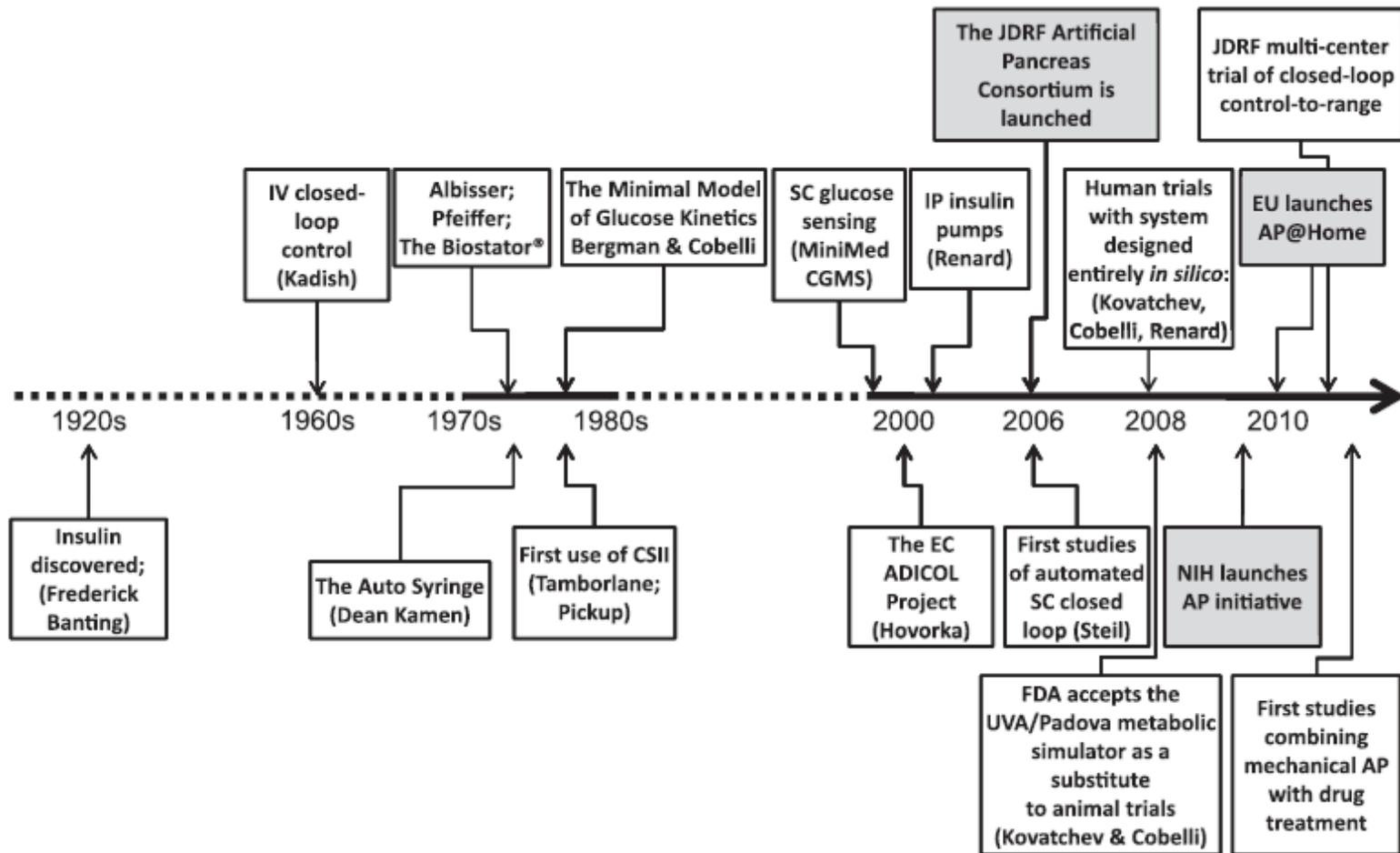


FIG. 2. Key milestones in the timeline of AP progress. EU, Europe; IP, intraperitoneal; NIH, National Institutes of Health; SC, subcutaneous.

