

## **Annexe 1**

### **Historique et développements de l'insulinothérapie en boucle fermée**

Les premiers systèmes d'insulinothérapie automatisée au lit du malade ont été développés dans les années 1970 pratiquement de façon simultanée en Europe, en Amérique du Nord et au Japon [S1-S3]. Ces dispositifs, comme le Bio-stator®[S4], comprenaient une perfusion continue intraveineuse (IV) d'insuline au moyen d'un pousse-seringue, une MCG à partir d'un accès veineux au moyen d'un capteur enzymatique extracorporel et un système de calcul qui pilotait la perfusion d'insuline pour maintenir la glycémie proche de la normalité grâce à des algorithmes de type proportionnel-dérivée (PD). Ces algorithmes de rétrocontrôle modulent l'administration d'insuline selon la différence entre la glycémie instantanée et la glycémie-cible (composante proportionnelle) et la vitesse de changement de la glycémie (composante dérivée). Une perfusion IV de glucose était également installée en cas d'évolution vers l'hypoglycémie nécessitant une contre-mesure. Ces systèmes se sont avérés efficaces pour maintenir la glycémie dans la norme mais sans possibilité d'utilisation ambulatoire.

#### ***Développements vers une thérapeutique automatisée du diabète***

Tandis que les pompes à insuline se sont miniaturisées dans les années 1980 en utilisant pour la plupart la voie sous-cutanée (SC), ce n'est qu'à partir de 1999 que des capteurs de glucose sous-cutanés mesurant le glucose interstitiel de façon suffisamment exacte pour estimer la glycémie ont été disponibles à l'échelle industrielle pour permettre une MCG ambulatoire [S5]. Cette évolution a permis de reconsidérer le concept d'insulinothérapie en boucle fermée comme moyen de traitement du diabète [S6].

Pour ce faire, la modélisation informatique du métabolisme du glucose et de l'action de l'insuline a conduit au développement de plateformes de simulation qui ont permis la création et l'évaluation d'algorithmes lors d'essais *in silico* durant lesquels des patients diabétiques virtuels étaient soumis à une perfusion d'insuline selon l'évolution glycémique [S7]. Les premiers essais cliniques chez des patients diabétiques, promus par une filiale de MiniMed, ont été réalisés au moyen de pompes à insuline implantées utilisant une perfusion intrapéritonéale (IP) d'insuline, connectées à des capteurs de glucose intraveineux centraux. Les algorithmes utilisés étaient de type PD, puis PID, c'est-à-dire comprenant une composante intégrale pour prendre en compte le délai de disponibilité de l'insuline administrée par voie IP par rapport à la voie IV et le délai interne de production d'un signal proportionnel à la glycémie par le capteur IV [S8]. Malgré des résultats concluants lors d'essais à l'hôpital [S9, S10], ces dispositifs implantés n'ont pas connu de développement industriel. Ce sont les pompes portables utilisant la voie SC ainsi que les capteurs de MCG SC qui ont été privilégiés pour le développement de l'insulinothérapie automatisée à large échelle, avec le soutien de financements issus de la fondation pour la recherche sur le diabète juvénile (JDRF) à partir de 2006, de l'Institut National pour la Santé américain (NIH) à partir de 2009 et de la Communauté Européenne à partir de 2010 pour la recherche académique, ainsi que principalement par MiniMed puis Medtronic pour la recherche industrielle.

Alors que l'expérience de simulation ADICOL financée par la Communauté Européenne avait démontré la faisabilité d'une insulinothérapie semi-automatisée en utilisant des algorithmes de contrôle de type modèle-prédictif (MPC) qui prenaient en compte les délais de la MCG SC et de l'action de l'insuline perfusée en SC [S11], la première expérimentation clinique de BF complètement automatisée utilisant une pompe à insuline SC et une MCG SC

faisant appel à un algorithme PID hébergé par un PC, auquel la pompe et la MCG étaient connectées en filaire, a été menée à l'hôpital lors d'une étude promue par MiniMed-Medtronic [S12]. Le contrôle complètement automatisé ne permettait pas d'apporter l'insuline de façon appropriée lors des repas, d'où des hyperglycémies postprandiales suivies d'hypoglycémies secondaires. Ce phénomène a été corrigé en programmant les bolus prandiaux de façon manuelle avant les repas [S13]. A partir de là, le développement de l'insulinothérapie automatisée utilisant la voie SC a poursuivi ce mode de boucle semi-fermée dit « hybride », incluant des bolus préprandiaux calculés selon la glycémie préprandiale, la quantité de glucides des repas et une estimation de l'insuline « active » d'après la perfusion basale automatisée d'insuline [S14].

Lors d'études menées en milieu hospitalier où la pompe et la MCG étaient connectées à un PC portant un algorithme de type MPC, le groupe de Cambridge dirigé par Roman Hovorka d'une part, et celui regroupant les équipes des Universités de Virginie, Padoue et Montpellier, ont montré respectivement chez l'enfant et l'adolescent et chez l'adulte la possibilité d'une insulinothérapie automatisée nocturne améliorant le temps dans la zone-cible tout en réduisant le temps passé en hypoglycémie [S15, S16]. Le groupe d'étude international sur le pancréas artificiel comprenant les universités de Virginie, Santa Barbara-Californie, Padoue, Pavie et Montpellier, a introduit dans la suite le concept d'algorithmes modulaires comprenant un algorithme principal de type MPC visant le maintien de la glycémie dans la zone-cible et un algorithme de sécurité bridant le premier en cas de prédiction d'hypoglycémie [S17], d'où une moindre variabilité glycémique, et pour la première fois une amélioration de la glycémie moyenne [S18]. Une étude menée par le consortium européen « AP at home » a confirmé l'efficacité supérieure de l'insulinothérapie automatisée tant sur le temps passé dans la cible que sur la réduction du temps passé en hypoglycémie [S19]. Le bénéfice d'une insulinothérapie automatisée sur la réduction du risque d'hypoglycémie nocturne a été également démontré dans un camp de vacances avec un système combinant une pompe à insuline SC et une MGC connectées à un PC porteur d'un algorithme de type « fuzzy logic » fondé sur la réduction des risques hypo- et hyperglycémiques estimés sur la base de l'expérience médicale et de celle du patient par le groupe d'étude DREAM réunissant les équipes de diabétologie pédiatriques de Tel Aviv, Hanovre et Ljubljana [S20].

D'autres groupes de recherche à Boston, Montréal et dans l'Oregon ont testé en milieu hospitalier l'intérêt de systèmes de BF associant une perfusion d'insuline guidée par des algorithmes de type MPC et de glucagon guidée par un algorithme de type PD sur la base d'une MGC SC. Ces systèmes bi-hormonaux ont montré leur efficacité sur le maintien de la glycémie dans l'intervalle-cible avec une réduction accrue du temps passé en hypoglycémie [S21-S23]. Les contraintes étaient cependant accrues en raison du port nécessaire de deux pompes et du remplacement nécessaire quotidien du glucagon en raison de sa faible stabilité en solution.

La sortie de l'encadrement sécurisé hospitalier s'est effectuée en deux temps. Dans un premier temps, des études ont été réalisées dans des camps de vacances, essentiellement chez des enfants et adolescents. La BF était activée seulement la nuit ou durant 5 à 6 jours, et comparée soit à une combinaison pompe et MGC [S24], soit à cette combinaison comprenant un algorithme arrêtant la perfusion d'insuline en cas de franchissement d'un seuil d'hypoglycémie [S25]. Certains essais utilisaient un système bi-hormonal associant insuline et glucagon comparé à une pompe à insuline seule [S26].

Une étape-clé a été franchie en passant d'un environnement contrôlé à la vie quasi-réelle (nuit à l'hôtel ou dans un local proche de l'hôpital, déplacements à l'extérieur dans la journée, repas au restaurant) puis réelle (à la maison et à l'extérieur) grâce au développement de

plateformes mobiles de type smartphone ou tablette capables de porter l'algorithme de contrôle, reliées sans fil à la pompe et à la MCG. Le premier rapport d'une utilisation ambulatoire d'une insulinothérapie en BF a été publié par les Universités de Montpellier et Padoue après qu'un patient sur chaque site ait passé 28 heures dans des conditions proches de la vraie vie avec une glycémie automatiquement contrôlée par un système miniaturisé portable comportant une pompe à insuline et une MCG connectées à la plateforme Diabetes Assistant (DiAs), constituée d'un smartphone hébergeant une interface de lecture et de saisie d'information pour le patient et un algorithme de type MPC [S27]. Cette expérience pilote a été étendue et a confirmé la faisabilité d'une thérapeutique par BF ambulatoire [S28], ainsi qu'une réduction significative du risque et de la survenue d'hypoglycémies [S29]. Le Consortium Européen « AP at Home » et l'Université de Virginie ont montré avec ce même système une augmentation du temps dans la cible 70-180 mg/dl et une réduction des temps passés sous et au-dessus de l'intervalle-cible [S30, S31].

Les études suivantes, réalisées en vie réelle « à la maison » avec une BF activée uniquement la nuit, puis sur 24 heures durant plusieurs semaines ont toutes montré une amélioration du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl, avec une réduction du temps passé sous la cible [S32, S33], et, pour la première fois, une baisse de l'HbA1c [S34] ainsi qu'un gain sur la variabilité glycémique [S35]. Les études ultérieures ont évalué la BF activée en permanence sur des périodes de 3 à 6 mois. Sur 3 mois, le temps passé entre 70 et 180 mg/dl était significativement accru, surtout la nuit, chez l'adulte, et le temps passé entre 70 et 145 mg/dl l'était également, la nuit, chez l'enfant et l'adolescent [S36]. Une étude multicentrique coordonnée par l'Université de Virginie, étendue à 6 mois, permettait d'atteindre 77% de temps passé entre 70 et 180 mg/dl, une réduction du temps sous 70 mg/dl à 1,3% et une baisse d'HbA1c à 7% [S37, S38]. L'amélioration du contrôle glycémique était similaire jour et nuit. Cette amélioration était associée au temps effectif d'activation de la BF. Une étude sur 3 mois menée par l'équipe de Cambridge chez des adultes dont le contrôle glycémique était médiocre (HbA1c en moyenne à 8,3% à l'inclusion) a montré en boucle fermée un temps passé entre 70 et 180 mg/dl à 65%, avec un gain maximal la nuit à 77%, tandis que l'HbA1c atteignait 7,4% [S39].

Ces études ont démontré la faisabilité d'une thérapeutique par BF activée en permanence, en mode hybride, avec efficacité sur le contrôle glycémique et sécurité d'utilisation, en vie réelle et sur de longues périodes, y compris chez des patients au contrôle médiocre initial.

---

## ANNEXE 2

### Fiches pratiques d'utilisation

#### 1- Le système MiniMed 670G de MEDTRONIC

Le système MiniMed 670G de MEDTRONIC, approuvé par la FDA et marqué CE, comprend les dispositifs suivants :

- La pompe à insuline MiniMed 670G (pompe filaire),
- Le transmetteur Guardian Link 3,
- le capteur Guardian Sensor 3 (disponible pour 7 jours d'utilisation en continu),
- le lecteur de glycémie Contour NEXT 2.4,
- le logiciel web Carelink.



**Figure 1 : système MiniMed 670G de MEDTRONIC / A : les différents composants du système ; B : port du système en pratique.**

L'écran de la pompe 670G, reliée au capteur Guardian Sensor 3, affiche en temps réel, via le transmetteur, les valeurs de glycémie estimées à partir de la mesure du taux de glucose interstitiel par le capteur. Elle peut stocker ces valeurs dans sa propre mémoire, émettre des alertes prédictives en cas de valeurs de glucose hautes ou basses par rapport aux valeurs seuil fixées.

Elle peut aussi recevoir des valeurs de glycémie capillaire à partir du lecteur Contour NEXT 2.4 utilisé pour la calibration. Comme les valeurs du taux de glucose obtenues avec le capteur ne peuvent pas être utilisées pour ajuster les doses d'insuline, le lecteur reste ici incontournable.

Le système MiniMed 670G comprend la technologie SMARTGUARD qui peut fonctionner à 2 niveaux : niveau 1 : mode manuel et niveau 2 : Mode Auto.

##### 1- Niveau 1 : Mode Manuel

###### 1-1 Configuration des réglages de « glucose bas » pour l'insuline basale

L'utilisateur peut configurer la pompe pour suspendre temporairement la délivrance d'insuline basale de façon automatique dans 2 situations :

- « Suspendre en cas d'hypo » : lorsque cette fonction est activée et que le niveau de glucose du capteur est égal ou inférieur à un seuil fixé (dans la gamme de 50 à 90 mg/dl), un message d'alarme est généré et la pompe interrompt l'administration d'insuline. L'utilisateur peut alors choisir de poursuivre cette interruption ou de l'annuler à tout moment. Si l'utilisateur n'annule

pas l'alarme après 10 min, la pompe suspend alors l'administration d'insuline pendant une période allant jusqu'à deux heures.

- « Arrêt avant hypo » ; si cette fonction de prédiction est activée, la délivrance d'insuline s'arrête lorsque la valeur de taux de glucose du capteur atteindra une valeur de 20 mg/dl au-dessus de la valeur seuil de limite basse fixée, dans un délai d'environ 30 minutes.

L'activation des fonctions « arrêt en cas d'hypo » et « arrêt avant hypo » est facultative mais n'est possible qu'en mode Manuel. Dans le cas où l'administration d'insuline basale aurait été interrompue, celle-ci pourra reprendre automatiquement soit si les valeurs de glucose du capteur passent à nouveau au-dessus de la limite basse et sont en train d'augmenter, soit après une durée d'arrêt maximum de 2 heures.

#### *1-2 Configuration des réglages de « glucose haut » pour l'insuline basale :*

Ces réglages qui s'appliquent au mode manuel comme au mode automatique, permettent d'être informé au cas où le taux de glucose détecté par le capteur augmenterait rapidement (alerte vitesse montante), approcherait de la limite haute (Alerte avant hyper), aurait atteint la limite haute (Alerte hyper).

#### *1-3 Réglages des repas :*

Il existe un assistant bolus avec les paramètres habituels de réglage (ratio de glucides, facteur de sensibilité à l'insuline, objectif glycémique et durée d'insuline active), qui va permettre au patient de déterminer le bolus à s'administrer au moment du repas, en fonction du taux de glucose mesuré et de la quantité de glucides déterminée.

#### 2- Niveau 2 : Mode Auto (ou « AutoMode »)

Cette technologie qui intègre des algorithmes de type PID (Proportional Integral Derivative), vise à ajuster automatiquement l'administration d'insuline basale suivant les données du capteur. L'algorithme est embarqué dans la pompe.

Lorsque la fonction Mode Auto du SMARTGUARD est activée, le système va ajuster automatiquement la dose d'insuline basale à administrer aux valeurs de glucose mesurées par le capteur de glucose, toutes les 5 minutes. L'objectif glycémique pour le mode Auto est fixé à 120 mg/dl mais peut cependant être augmenté à 150 mg/dl, de façon transitoire. Des calibrations quotidiennes sont nécessaires, avec l'aide du lecteur.

En cas de saisie d'une valeur de glycémie supérieure à 150 mg/dl, le système en mode Auto peut recommander la réalisation d'un bolus de correction après mesure de la glycémie capillaire (car l'usage du taux de glucose interstitiel du capteur seul n'est pas validé pour la détermination des bolus).

Au cours du fonctionnement du Mode Auto, l'utilisateur doit délivrer manuellement les bolus prandiaux d'insuline calculés à partir de la quantité de glucides annoncée aux repas.

Le système MiniMed 670 G est considéré comme un système hybride car l'interaction avec l'utilisateur est toujours requise.

### En pratique,

Le mode Auto doit être initialisé pendant au minimum 48 h et l'historique des administrations récentes est utilisé pour déterminer la quantité d'insuline basale à administrer (débit Auto basal). Lorsque le Mode Auto est activé, un bouclier bleu contenant la valeur de glucose du capteur apparaît sur l'écran de la pompe.

Il est possible que la pompe, bien que toujours en mode Auto SMARTGUARD n'adapte plus l'administration d'insuline basale suivant les mesures du taux de glucose du capteur. Le système est alors passé en mode Basal de sécurité, figuré par un bouclier blanc à l'écran. Ceci peut se produire quand aucune mesure du capteur n'est disponible ou en cas d'écart trop important entre la valeur de glycémie capillaire et celle du capteur. Ce temps passé en basal de sécurité ne peut excéder 90 min.

La sortie du mode Auto, peut se produire dans différentes circonstances :

- au bout de 90 min de basal de sécurité, si le problème à l'origine de son activation n'est pas résolu.
- après le déclenchement de certaines alarmes de la pompe nécessitant une intervention, et la surveillance des glycémies capillaires.

Si le système 670 G de MEDTRONIC est assez simple, il n'offre pas la possibilité de personnalisation des paramètres utilisés. Seul l'objectif glycémique peut être transitoirement augmenté de 120 à 150 mg/dl, mais il n'est pas prévu d'ajustement spécifique, en cas d'activité physique par exemple. Il a été montré qu'il existait une corrélation entre le taux d'utilisation du Mode Auto et le % de temps passé dans la cible 70-180 mg/dl. L'enjeu sera donc de faire en sorte que les patients, une fois passés en Mode Auto, le restent. Ceci requiert en particulier des formations dédiées ciblant spécifiquement ce point.

La version suivante, le système de boucle fermée hybride **MiniMed 780 G de MEDTRONIC** a déjà été approuvé par la FDA et vient d'avoir son marquage CE mais on dispose à l'heure actuelle de peu d'information concernant cette nouvelle version.

On sait toutefois que le design du système 780G sera très proche de celui du système 670G, et que le capteur utilisé devrait aussi être le même. Cependant le système 780G devrait intégrer des fonctionnalités supplémentaires comme la connectivité Bluetooth pour la transmission des alertes aux soignants et les mises à jour logicielles, la possibilité de correction automatique en cas d'hyperglycémie (après repas et hors repas). Enfin, l'algorithme devrait pouvoir viser un objectif de 100 mg/dl, de jour comme de nuit. Si le système MiniMed 780 G de MEDTRONIC requiert toujours une annonce quantitative des glucides prévus au repas, l'annonce d'une activité physique devrait ici permettre d'indiquer une valeur cible de glucose réhaussée à une valeur personnalisable.

## 2- Le système DBLG1 de DIABELOOP

Le système DBLG1 de DIABELOOP dispose du marquage CE.

Ce système a reçu un avis favorable de la CNEDIMTS avec une Amélioration du Service Attendu (ASA) de niveau III pour les patients adultes, atteints de diabète de type 1 et ayant un équilibre glycémique insuffisant (HbA1c  $\geq 8\%$ ) malgré une insulinothérapie intensive bien conduite par pompe à insuline S/C pendant au moins 6 mois.



**Figure 2 : dispositif DBLG1 de DIABELOOP/ A : les différents composants du dispositif/ B : port du système en pratique**

Le système DBLG1 vise l'interopérabilité avec différents modèles de pompes. Le DBLG1 System dont le dossier a été soumis à la CNEDIMTS comprenait, outre la pompe type patch Kaleido produite par VICENTRA,

- un capteur de glucose Dexcom G6,
- et le terminal hébergeant l'algorithme DBLG1,
- ainsi que le logiciel de visualisation des données YourLoops.

Le logiciel DBLG1 comprend 4 briques algorithmiques :

- une brique « sécurité/Safety first », prenant la commande en cas de risque hypoglycémique,
- une brique dénommée « modèle physiologique, algorithme avancé » qui repose sur un algorithme de type Model Predictive Control (MPC), fondé sur la prédiction de l'évolution de la glycémie à l'état basal en fonction du taux de glucose mesuré.
- Toutefois, en cas de différence jugée trop importante entre le taux de glucose prédit et celui réellement mesuré, le système bascule alors sur un système expert (ou matrice de référence).
- une brique "Auto-learning" comprenant des algorithmes d'auto-apprentissage long terme, permettant une amélioration des résultats au fil du temps.

Une caractéristique du système DBLG1 est la possibilité de personnaliser les réglages de l'algorithme chez un sujet donné afin d'optimiser ses résultats glycémiques. Initialement 4 paramètres sont renseignés lors de la prise en main du système : poids, dose totale d'insuline sur 24 heures, quantité moyenne de glucides pour chaque repas, profil basal de sécurité (c'est-à-dire,

le profil habituel du patient sous pompe en boucle ouverte sur lequel le système va rebasculer par défaut, en cas d'arrêt du contrôle automatique).

Par ailleurs, le système propose une interface de visualisation des données du patient (courbes de glycémie selon le capteur), nommée « YourLoops » que le patient peut mettre à la disposition de son/ses soignant(s), s'il le souhaite.

En cas de résultats insuffisants, le patient en lien avec le médecin peut avoir accès via son terminal, aux réglages suivants :

- Glycémie cible moyenne,
- Limites glycémiques supérieure et inférieure
- Ratio repas (ratio glucides/insuline) de chacun des 3 repas
- « Agressivité » du système, c'est-à-dire rapidité souhaitée pour un retour à la valeur cible voulue, en cas d'écart à cette valeur ; NB : plus l'agressivité est forte, plus le retour à la valeur cible sera rapide mais aussi plus le risque de dépassement et donc d'hypo sera grand. Il peut s'agir :

Quand l'écart glycémique est modeste, de l'agressivité en normoglycémie qui vise un retour à la glycémie cible moyenne en jouant sur le débit de base,

Quand l'écart glycémique est supérieur à 180 mg/dl, de l'agressivité en hyperglycémie visant un retour à la valeur cible par des bolus de compensation.

Le patient doit annoncer ses repas au système de façon si possible anticipée, en indiquant la quantité de glucides prévue soit dans l'absolu quand le patient peut l'évaluer (c'est-à-dire la quantité de glucides que le patient envisage de consommer quand il peut l'évaluer), soit de façon relative en l'estimant par rapport à la quantité habituellement consommée pour ce même repas : contenu glucidique prévu « comme d'habitude », supérieur ou inférieur à d'habitude.

D'autres versions de l'algorithme DBLG1 sont en cours d'évaluation et pourraient faire l'objet de nouvelles demandes d'évaluation, une fois les résultats des études cliniques disponibles :

- algorithme DBLHU à l'attention des patients ayant un diabète hautement instable qui relèveraient en théorie d'une greffe d'ilots. Avec ce système, le réglage de nombreux paramètres qui avaient été préalablement fixés dans le cas du DBLG1, ont été rendus accessibles.
- algorithme DBL4K : version « pédiatrique » de DBLG1 adaptée aux enfants de 6 à 12 ans.



### 3- Le système TANDEM t:slim X2 Control-IQ

Le système TANDEM t:slim X2 Control-IQ a été approuvé par la FDA en octobre 2019 pour utilisation chez les patients diabétiques de type 1 âgés de 14 ans ou plus. Une demande d'approbation chez l'enfant de 6 à 14 ans est en cours auprès de la FDA. La demande de marquage CE est en cours.

Le système comprend :

- Une pompe à insuline TANDEM t:slim X2 (filaire),
- Un capteur de glucose Dexcom G6,
- Un algorithme modulaire Control-IQ, validé par la FDA comme interopérable en décembre 2019, téléchargeable y compris pour les mises à jour,
- Un logiciel de téléchargement des données t:connect.



**Figure 3** : composantes du système Tandem t:slim X2 Control-IQ.

La pompe peut être utilisée manuellement (Auto « off ») ou pilotée par l'algorithme Control-IQ (Auto « on »). Il existe aussi un algorithme Basal-IQ qui fonctionne par arrêt de la pompe en cas de prédiction d'hypoglycémie d'après les données de MCG.

La batterie de la pompe est chargée tous les jours par branchement sur secteur pendant 10 minutes. La charge initiale à 95% est obtenue en 30 minutes.

La pompe est reliée à un transmetteur de capteur Dexcom G6. Le capteur est initialisé sur 2 heures à la mise en place. Ce capteur est utilisable pendant 10 jours sans calibration. Néanmoins, en cas d'écart de plus de 20% entre la glycémie d'après la MCG et la glycémie capillaire, une calibration est indiquée en entrant la valeur de glycémie capillaire dans la pompe. Le transmetteur est à changer tous les 90 jours.

L'algorithme est de type modulaire avec 1) une composante principale qui vise à maintenir la glycémie dans un intervalle cible 70-180 mg/dl par modulation du débit de base et administration automatisée de bolus de correction selon les données de la MCG et 2) une composante de sécurité vis-à-vis de l'hypoglycémie qui réduit la perfusion d'insuline ou l'arrête en cas de prédiction d'hypoglycémie d'après les données de MCG et l'estimation de l'insuline active. Il existe par ailleurs une composante d'intensification du contrôle glycémique nocturne qui vise une glycémie entre 100 et 120 mg/dl en fin de nuit.

La configuration personnalisée de l'algorithme nécessite l'entrée des données suivantes :













- Les débits de base, qui constituent la référence de sécurité de la pompe qui reviendra à ces réglages en cas d'absence de signal du capteur,

- Ratio glucidique,
- Facteurs de correction,
- Glycémie de départ,
- Le poids corporel, et la dose totale d'insuline par jour,
- Le profil de nuit (couché, levé)

La pompe fonctionne sur un mode hybride. Ainsi les bolus-repas doivent être validés par le patient. Les bolus sont estimés par un calculateur de bolus qui prend en compte la glycémie préprandiale fournie par la MCG, l'insuline active estimée, les glucides alimentaires déclarés, le ratio insuline/glucides, le facteur de correction.

En cas d'activité physique, la cible glycémique par défaut de 110 mg/dl peut être remontée à 150 mg/dl.

Le tableau ci-dessous indique les icônes d'information sur le fonctionnement de l'algorithme Control-IQ affichées sur l'écran de la pompe :

icône	Signification
	La fonction Control-IQ est activée mais n'augmente ni ne diminue pas le taux d'administration d'insuline (débit de base habituel)
	La fonction Control-IQ augmente le taux d'administration basal
	La fonction Control-IQ diminue le taux d'administration basal
	La fonction Control-IQ a arrêté l'administration d'insuline basale
	La fonction Control-IQ fonctionne avec le mode sommeil
	La fonction Control-IQ administre un bolus automatique
	La fonction Control-IQ administre le débit de base configuré dans le Personal Profile (Profil personnel)
	La fonction Control-IQ augmente le taux d'administration basal
	La fonction Control-IQ diminue le taux d'administration basal
	Un débit basal de 0 U/h est en cours
	La fonction Control-IQ fonctionne avec le mode activité physique
	La fonction Control-IQ administre un bolus automatique

### ANNEXE 3

#### Résultats détaillés chez l'adulte des méta-analyses des études couplant pompes à insuline et capteurs de glucose en BF

Deux méta-analyses concernant l'utilisation hors hôpital d'un système d'insulinothérapie automatisée ont été réalisées chez des patients ayant un diabète de type 1.

La méta-analyse de Weisman et al. [S49], a inclus 24 études ce qui représentait 585 participants. La méta-analyse de Bekiari et al. [S50] a inclus 40 études comprenant au total 1027 participants ; ces études concernaient majoritairement des systèmes de BF mono-hormonale – 35 études – et 5 études pour les systèmes de BF bi-hormonale [S50].

Pour ces 2 méta-analyses, l'objectif principal était de comparer le TIR (70-180 mg/dL) au cours des 24 heures par des patients utilisant un système d'insulinothérapie automatisée et par ceux utilisant un traitement conventionnel par pompe à insuline et CGM en boucle ouverte avec ou sans accès en temps réel aux données glycémiques du capteur. Les objectifs secondaires étaient de comparer dans ces mêmes groupes de patients le TBR (<70 mg/dL), le TAR (>180 mg/dL) et les besoins quantitatifs en insuline au cours des 24 heures.

La méta-analyse de Bekiari et al. a également comparé dans les 2 groupes les taux glycémiques moyens par MCG sur 24h, l'HbA1c, l'indice de glucose bas (LBGI) – qui quantifie la fréquence et la profondeur des événements hypoglycémiques mesurés par CGM – et l'incidence des hypoglycémies sévères.

Les 2 méta-analyses ont rapporté les comparaisons faites sur la période des 24h et sur la période nocturne définie selon des critères propres à chaque étude. Des analyses de sous-groupes ont précisé les résultats obtenus en fonction de l'âge des patients – adultes ou pédiatriques, du type d'algorithme – MPC, PID, Fuzzy Logic, de la présence ou pas d'une télésurveillance [S49], de l'utilisation de la BF pendant 24h ou uniquement la nuit [S50] et du type de BF – mono- ou bi-hormonale.

#### *Présentation des deux principales méta-analyses chez l'adulte* *Résultats obtenus*

##### • Pourcentage de temps passé dans la cible

Les 2 méta-analyses ont trouvé une différence du TIR (70-180 mg/dL) favorisant l'insulinothérapie automatisée comparée au traitement conventionnel. Cette différence représentait un temps additionnel dans la cible sur la période des 24h de 10,58% pour Weisman et al. [S49] et de 9,62% pour Bekiari et al. Sur la période nocturne, la différence de temps passé dans la cible 70-180 mg/dL était de 14,28% pour Weisman et al. et de 15,15% pour Bekiari et al. [S50].

Bekiari et al. ont effectué des analyses de sensibilité en excluant les études pouvant comporter des biais analytiques et ont retrouvé une différence de temps passé dans la cible favorisant l'insulinothérapie automatisée de 11,64% sur la période des 24h et de 20,18% sur la période nocturne [S50].

Weisman et al. ont établi des comparaisons dans différents sous-groupes, avec des temps additionnels dans la cible, comparables chez les adultes et les enfants/adolescents – 12,67% versus 12,30% respectivement, supérieurs pour les algorithmes MPC et Fuzzy Logic comparés aux algorithmes PID – 14,31% et 16,49% vs. 6,97% respectivement et supérieurs avec la thérapie automatisée bi-hormonale comparée à la thérapie automatisée mono-hormonale – 19,52% versus 11,06% respectivement [S49]. Cette supériorité de la thérapie automatisée bi-hormonale sur la thérapie automatisée mono-hormonale a aussi été retrouvée par Bekiari et al.

avec 15,16% versus 8,53% sur la période des 24h [S50]. Cependant les études de thérapie automatisée bi-hormonale la comparaient presque toujours à la pompe en boucle ouverte avec CGM aveugle alors que les études de thérapie automatisée mono-hormonale la comparaient le plus souvent à la pompe couplée au CGM en temps réel, rendant difficile une comparaison rigoureuse des 2 modalités. Enfin l'utilisation d'une télésurveillance n'améliorait pas le temps dans la cible pour Weisman et al. [S49].

#### • **Pourcentage de temps passé en hypoglycémie et évènements hypoglycémiques**

Les 2 méta-analyses ont mis en évidence une réduction du temps passé en dessous de la cible glycémique 70 mg/dL (3,9 mmol/L), de 2,45% pour Weisman et al. correspondant à une baisse de 50% par rapport au traitement conventionnel et de 1,49% pour Bekiari et al. Cette réduction du temps en hypoglycémie concernait pour les 2 méta-analyses la période nocturne comme la période des 24 heures. L'indice de glucose bas LBG1 sur la période nocturne était réduit de 0.37 en BF [S50]. Les hypoglycémies sévères étaient rares et de fréquence similaire pour les 2 modes de traitement.

#### • **Autres critères de jugement**

Dans la méta-analyse de Bekiari, le % de temps passé en hyperglycémie >180 mg/dL (10 mmol/L) était réduit de 8,52% pour la période des 24h et de 11,12% pour la période nocturne, cette dernière réduction étant observée que la BF soit activée pendant les 24 heures ou seulement en période nocturne [S50].

La glycémie moyenne était également réduite par l'insulinothérapie automatisée de 0,48 mmol/L sur les 24 heures et de 0,81 mmol/L sur la période nocturne [S50]. L'HbA1c rapportée dans 3 études par Bekiari était réduite de 0,38% avec l'usage de l'insulinothérapie automatisée [S50]. La dose totale moyenne d'insuline était similaire avec l'insulinothérapie automatisée et le traitement conventionnel dans les 2 méta-analyses. Enfin Weisman et al. ont rapporté un % élevé de temps passé avec la fonction automatisée activée – 81% – démontrant une très bonne observance au dispositif [S49].

---