

## | Pancréas artificiel : Etat des lieux

## | Artificial pancreas : Update

### E. Renard

Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition, CHU de Montpellier, et Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS, INSERM, Université de Montpellier. Montpellier, France  
e-renard@chu-montpellier.fr

### Résumé

Une insulinothérapie automatisée, couramment dénommée « pancréas artificiel », constitue un espoir depuis près de 40 ans. La disponibilité de capteurs de glucose sous-cutanés mesurant le glucose interstitiel a permis de concrétiser cet objectif en les connectant à des pompes à insuline miniaturisées perfusant l'insuline en sous-cutané asservies à un algorithme de contrôle. Ces systèmes restent hybrides, c'est-à-dire que l'automatisation ne concerne que l'ajustement des besoins de base, les situations marquées par une variation rapide de la glycémie (repas, activité physique) nécessitant une annonce et ainsi une gestion non automatisée. Ils ont montré un bénéfice sur le maintien de la glycémie dans un intervalle-cible de 70-180 mg/dl plus de 70% du temps sur 24 heures, dont près de 90% la nuit, avec moins de 4 % sous 70 mg/dl. Après le système MiniMed 670 G commercialisé aux USA depuis 2017, les systèmes Tandem Control-IQ, Horizon (utilisant l'OmniPod) et Dabeloop sont en voie d'approbation.

Mots-clés : Pompe à insuline, mesure continue du glucose, algorithme de contrôle, pancréas artificiel.

### Abstract

Automated insulin delivery, commonly denominated « artificial pancreas », has been a hope for close to 40 years. The availability of subcutaneous glucose sensors measuring interstitial glucose allowed to materialize this goal by connecting them to miniaturized insulin pumps infusing subcutaneous insulin driven by a control algorithm. These systems remain hybrid, i.e. automatization only applies to the modulation of basal insulin needs while situations with rapid glucose variations (meals, physical activity) request an announcement, hence a non-automated management. They showed a benefit in maintaining blood glucose in a target range of 70-180 mg/dl for more than 70% of time per 24hours, including close to 90% overnight, with less than 4% below 70 mg/dl. Following the MiniMed 670G system marketed in the USA since 2017, Tandem Control-IQ, Horizon (using the OmniPod) and Dabeloop systems are on the way of approval.

Key-words: Insulin pump, continuous glucose monitoring, control algorithm, artificial pancreas.

## Introduction

La couverture des besoins vitaux en insuline des patients atteints d'un diabète de type 1 est assurée pratiquement depuis la découverte de cette hormone en 1921. Comme antérieurement suspecté, les résultats du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ont formellement démontré un peu plus de 70 ans plus tard que l'objectif de l'insulinothérapie devait être une restauration durable de la normalité glycémique pour prévenir le développement des complications microangiopathiques. Cette insulinothérapie dite "intensifiée", qu'elle soit menée par des multi-injections quotidiennes d'insuline ou par une pompe à insuline, associée à une auto-surveillance glycémique pluri-quotidienne et au soutien d'une équipe spécialisée, expose néanmoins au risque d'hypoglycémies sévères fréquentes. Un consensus récemment publié retient comme objectifs-cibles de maintenir la glycémie plus de 70 % du temps entre 70 et 180 mg/dl, avec moins de 4 % du temps passé avec une glycémie < 70 mg/dl [1]. L'atteinte d'un tel objectif est soutenue par le développement de la technologie appliquée au diabète.

La difficulté de couvrir les besoins changeants en insuline des patients traités par l'insuline a conduit dès les années 1970 à élaborer des dispositifs capables d'administrer l'insuline en fonction des niveaux et tendances d'évolution de la glycémie afin de l'amener et la maintenir proche de la normale. Cet objectif a été atteint par plusieurs équipes en Europe et en Amérique du Nord au moyen d'une mesure continue intraveineuse de la glycémie, d'une perfusion intraveineuse d'insuline, et au besoin de glucose, et d'algorithmes de contrôle dits "proportionnels-dérivés" prenant en compte la différence entre la glycémie instantanée et la glycémie-cible et la rapidité de variation de la glycémie au fil du temps. Ces systèmes dénommés "pancréas artificiels" étaient efficaces "au lit du malade" mais pas en ambulatoire, et donc confinés à des travaux de recherche hospitaliers.

Les progrès de la micro-informatique ont permis le développement des pompes portables utilisant la voie sous-cutanée (SC) pour perfuser l'insuline dans les années 1980-1990. Ce n'est qu'à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle et au début du 21<sup>ème</sup> siècle que des capteurs de glucose électro-enzymatiques insérés sous la peau ont permis de fournir une mesure suffisamment fiable pendant quelques

jours du glucose interstitiel, étalonnée sur des mesures itératives ponctuelles de la glycémie. A partir de là, les progrès de la connectique ont revitalisé le projet de dispositifs permettant une administration ambulatoire sous-cutanée d'insuline selon les données continues de la glycémie grâce à des algorithmes de contrôle [2].

La première approche a visé la réduction des hypoglycémies. Ainsi la mesure continue du glucose (CGM) est transférée par communication sans fil à la pompe à insuline qui héberge un algorithme simple d'arrêt de la perfusion d'insuline jusqu'à une durée de deux heures lors du franchissement d'un seuil déterminé de glycémie estimée à partir des données de CGM, si l'alerte d'hypoglycémie envoyée au patient n'est pas perçue par celui-ci. Ce dispositif s'est montré efficace pour réduire la durée et la profondeur des hypoglycémies, en particulier la nuit [3]. Une étape complémentaire a intégré une composante prédictive fondée sur la vitesse de décroissance glycémique. Lorsque les données de CGM indiquent une prévision de franchissement d'un seuil prédéterminé d'hypoglycémie dans les 30 minutes, la perfusion d'insuline est interrompue. La pompe reprend sa fonction quand le risque prédit d'hypoglycémie disparaît, ou sur intervention du patient pour ce faire. Un bénéfice accru a été obtenu sur la réduction des hypoglycémies [4]. Ce dispositif a été commercialisé par Medtronic (système MiniMed 640G) et un système similaire vient d'être développé par la société Tandem (système Tandem Basal-IQ). A partir de là, c'est le développement d'algorithmes complémentaires accroissant le débit de la pompe en cas de mouvement hyperglycémique qui était attendu pour réduire les hyperglycémies en sus des hypoglycémies.

## Développement des systèmes d'insulinothérapie automatisés

Après une attente de près de 40 ans, les premiers systèmes ambulatoires d'insulinothérapie automatisée deviennent aujourd'hui disponibles. Combinant une mesure continue du glucose, une pompe à insuline et un algorithme de contrôle, ces systèmes portables visent à maintenir la glycémie en permanence dans un intervalle de sécurité ou à ramener et maintenir la glycémie à un niveau-cible prédéfini. Leur spécificité

par rapport aux dispositifs qui arrêtent l'administration d'insuline par la pompe en cas d'hypoglycémie ou de prédiction d'hypoglycémie est de réduire en sus le temps passé en hyperglycémie. Bien que des essais en vie réelle aient montré leur sécurité et leur efficacité, ces systèmes demeurent incomplètement automatisés, d'où leur nom de "pancréas artificiels hybrides". Ils nécessitent en effet des interventions des utilisateurs lors des variations glycémiques rapides attendues, comme les prises de repas ou la réalisation d'une activité physique. L'éducation des candidats au fonctionnement de l'algorithme, ainsi qu'aux bénéfices et risques, est nécessaire pour en obtenir les avantages et prévenir d'éventuelles déceptions.

Le défi à relever lors du développement de ces systèmes automatisés est de prendre en compte les délais entre la glycémie et le signal du capteur et surtout entre la dose d'insuline administrée en SC et son action [2]. Une composante "intégrale" a été ajoutée aux algorithmes "proportionnels-dérivés" (algorithmes PID) pour prendre en compte le temps nécessaire à la correction de la glycémie. Malgré cela, l'impossibilité d'agir suffisamment tôt sur la montée glycémique post-prandiale a conduit au concept de systèmes hybrides où l'automatisation ne couvre que les variations glycémiques progressives des périodes nocturne et inter-prandiale tandis qu'une intervention du patient est nécessaire pour programmer avant la prise alimentaire un bolus proportionnel au niveau glycémique et aux glucides consommés. En cas d'activité physique exposant à un risque d'hypoglycémie, l'annonce faite par le patient à l'algorithme relève le niveau de la glycémie-cible, rendant ainsi l'algorithme moins "agressif" dans ses commandes de correction.

Des options alternatives ont compris une perfusion intrapéritonéale d'insuline d'action plus rapide et plus physiologique à partir d'une pompe implantée et une mesure intraveineuse du glucose au moyen de capteurs implantés au niveau de la veine cave supérieure ou de capteurs SC. Ces assemblages connectés à un mini-ordinateur portable qui gère l'algorithme ont montré une plus grande efficacité du contrôle glycémique automatisé mais leur développement n'a pas été poursuivi en raison de la faible diffusion de l'insulinothérapie intrapéritonéale comme traitement du diabète [5, 6].

## Performances des systèmes connectés de mesure continue SC du glucose et de perfusion continue SC d'insuline

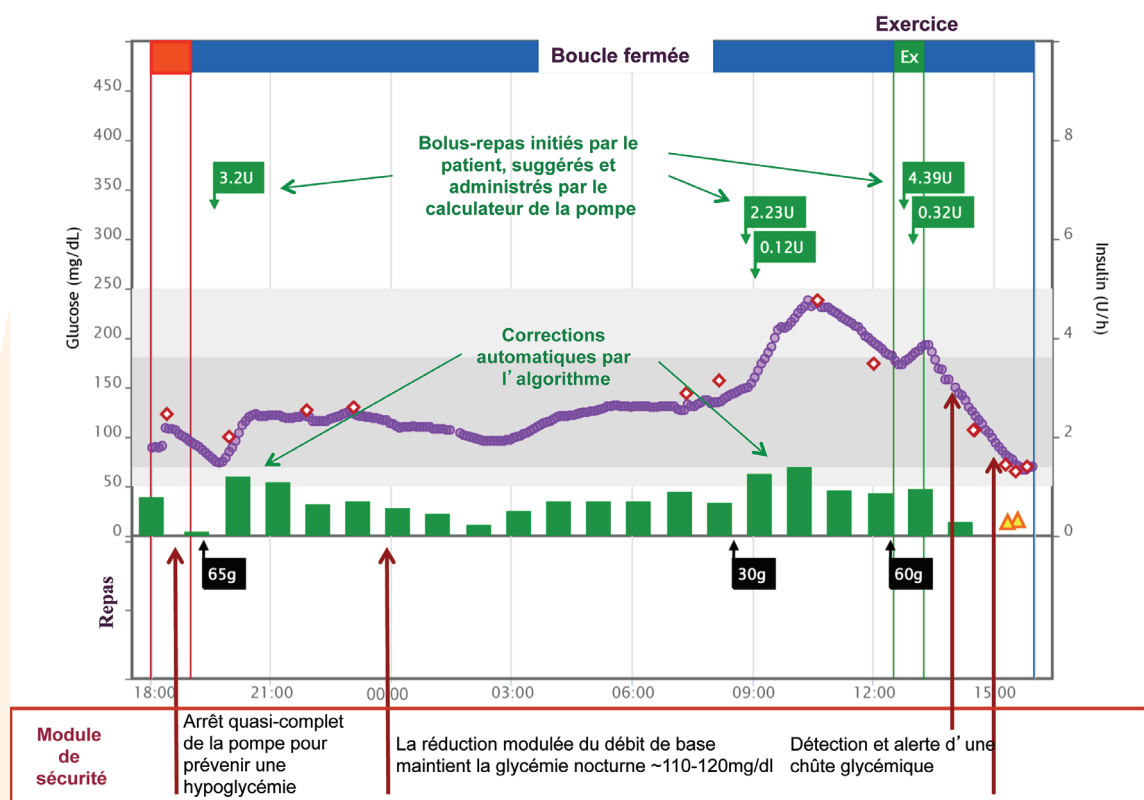
Le recours croissant des patients diabétiques de type 1 au traitement par pompe à insuline et la disponibilité de capteurs de glucose SC effectuant une mesure de plus en plus exacte a promu l'utilisation de ces deux dispositifs pour élaborer les premiers systèmes d'insulinothérapie automatisée. La question de l'algorithme à utiliser a reçu une réponse moins univoque. Dans tous les cas, les algorithmes ont été testés successivement en simulation (in silico), puis dans des centres d'essais cliniques et enfin dans un environnement proche de l'ambulatoire (hôtel par exemple) puis en vie réelle.

Certaines équipes et le fabricant Medtronic sont restés fidèles aux algorithmes PID en y ajoutant une estimation de l'insuline active pour moduler l'algorithme. Le premier pancréas artificiel commercialisé après approbation de la FDA, le système Medtronic MiniMed 670G, fonctionne sur ce mode algorithmique, tout en restant hybride, c'est à dire avec annonce des repas par le patient. Sur la base des glucides alimentaires déclarés, des ratios individuels insuline/g de glucides et de l'insuline active, un calculateur de bolus propose une quantité d'insuline pour couvrir le repas que valide le patient. De la même façon, l'annonce d'une activité physique par le patient rend la cible glycémique visée par l'algorithme moins basse pour réduire le risque d'hypoglycémie. L'étude prospective observationnelle de sécurité qui a permis l'approbation du système 670G a montré chez 94 adultes de 22 à 75 ans une augmentation moyenne du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl de 68,8 à 73,8 % sur 3 mois, une réduction du temps passé sous 70 mg/dl de 1,1 à 0,6 % et une baisse de l'HbA1c de 7,3 à 6,8 %, et chez 30 adolescents de 14 à 21 ans une augmentation moyenne du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl de 60,4 à 67,2 % sur 3 mois, une réduction du temps passé sous 70 mg/dl non significative de 0,7 à 0,5 % et une baisse de l'HbA1c de 7,7 à 7,1%. Aucune hypoglycémie sévère n'a été rapportée et seuls 11 cas d'hyperglycémie sévère ont été relatés dont 5 liés à des problèmes de système ou de logiciel [7, 8]. Une étude menée selon le même design chez 105 enfants de 7 à 13 ans a rapporté récemment une augmentation moyenne du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl de 56,2 à 65,0 % sur 3 mois [9].

Le groupe d'étude DREAM a développé un algorithme "fuzzy logic". Ce type d'algorithme repose sur l'expérience médicale pour adapter l'administration d'insuline, afin d'éviter les excursions en dehors de la cible. Cet algorithme a permis le premier essai en dehors de l'hôpital bien qu'en milieu sécurisé chez des enfants et adolescents. Il a montré son efficacité sur le contrôle de la glycémie nocturne [10]. L'algorithme DREAMED a été le premier à obtenir le marquage CE.

La plupart des autres groupes de recherche, dont ceux de Roman Hovorka à Cambridge (Royaume-Uni) et de l'*International Artificial Pancreas Study Group* (Charlottesville, Montpellier, Padoue, Santa Barbara), ont développé des algorithmes selon un modèle prédictif (Model Predictive Control, MPC). Ce type d'algorithme est fondé sur une prévision de l'évolution glycémique au cours des heures à venir en fonction de l'insuline administrée et d'après la mesure continue de la glycémie

qui fait ajuster la perfusion d'insuline afin que la glycémie reste dans un intervalle-cible ("Control-to-range") ou atteigne une valeur-cible de référence ("Control-to-target"). L'évolution glycémique est prédite selon un modèle d'action de l'insuline. Bien que plus adaptés que les algorithmes PID à la perfusion SC d'insuline, dont l'action est différée par le temps d'absorption et de diffusion de l'insuline, par une capacité d'anticipation des mouvements glycémiques, ces algorithmes nécessitent aussi une annonce des repas et de l'activité physique pour délivrer des bolus préprandiaux ou modifier la cible glycémique et ainsi réduire les hyperglycémies postprandiales et les hypoglycémies à l'effort. Il s'agit donc aussi de pancréas artificiels hybrides. Afin de réduire plus spécifiquement le risque d'hypoglycémie, il peut être adjoint un module algorithmique complémentaire qui inhibe les commandes de l'algorithme principal en cas de prédiction d'hypoglycémie (Figure 1).



**Figure 1 :** Schéma illustrant l'action d'un algorithme *Model Predictive Control* en mode hybride selon le profil glycémique et les prises alimentaires

Ces algorithmes MPC ont fait à ce jour l'objet des études cliniques les plus longues atteignant les 6 mois, faisant appel à des schémas randomisés qui permettent de comparer le fonctionnement en boucle fermée à l'utilisation d'une pompe et d'une mesure continue de la glycémie par les patients. Des relations significatives ont pu être démontrées entre le temps passé en boucle fermée et le temps passé dans l'intervalle-cible consensuel 70-180 mg/dl ou l'HbA1c [11-13].

Enfin, certaines équipes de recherche (Boston, Montréal, Oregon) ont évalué des pancréas artificiels bi-hormonaux associant une perfusion d'insuline, et si nécessaire de glucagon pour mieux prévenir le risque hypoglycémique. Leurs performances, généralement comparées à celles d'une pompe à insuline gérée par les patients sans mesure continue du glucose, ont présenté des caractéristiques voisines de celles des systèmes automatisés ne perfusant que de l'insuline, avec cependant un moindre temps passé en hypoglycémie, surtout en postprandial tardif et lors d'un exercice physique. Le bénéfice du glucagon apparaît surtout lorsque la cible glycémique fixée est plus basse. Les contraintes d'un double système de perfusion plus encombrant, la nécessité de changer quotidiennement la cartouche de glucagon peu stable en solution à température ambiante, l'innocuité inconnue de la perfusion de glucagon de façon prolongée sont à mettre en balance avec les bénéfices obtenus sur le contrôle glycémique par rapport à la seule perfusion d'insuline [14].

Une méta-analyse a été publiée en 2018 dans le British Medical Journal, issue d'une revue systématique des études publiées ayant utilisé un modèle de pancréas artificiel soit en période nocturne seule soit 24h/24, avec ou sans perfusion de glucagon. On peut en retenir que l'insulinothérapie automatisée améliore le temps passé avec une glycémie dans la cible 70-180 mg/dl de 9,62 % (intervalle de confiance à 95% : 7,54 ; 11,70) sur 24h et de 15,15 % (IC 95 : 12,21 ; 18,09) sur la nuit. Le temps passé sur 24h au-dessus de 180 mg/dl est réduit de 8,50 % (IC 95 : 5,90 ; 11,14) et au-dessous de 70 mg/dl réduit de 1,49 % (IC 95 : 1,11 ; 1,86). La moyenne glycémique n'est que modestement réduite de 8,7 mg/dl (IC 95 : 5,5 ; 12) et l'HbA1c l'est plus nettement de 0,26 % (IC 95 : 0,13 ; 0,38) [15].

La lecture de ces résultats cumulés doit cependant prendre en compte que les patients ayant participé à ces essais n'avaient pas à l'inclusion un très mauvais contrôle

glycémique (HbA1c entre 7 et 9 %) et n'avaient pas présenté au cours des 6 à 12 mois précédant l'inclusion d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose. Les études ont bénéficié d'un accompagnement de sécurité plus ou moins strict par les équipes investigatrices qui dépasse celui des patients diabétiques de type 1 en vie courante. Il est ainsi impossible de connaître le bénéfice et les risques de l'utilisation de ces systèmes automatisés chez des patients présentant un défaut de contrôle important de leur diabète marqué par une HbA1c très élevée et/ou des hypoglycémies sévères.

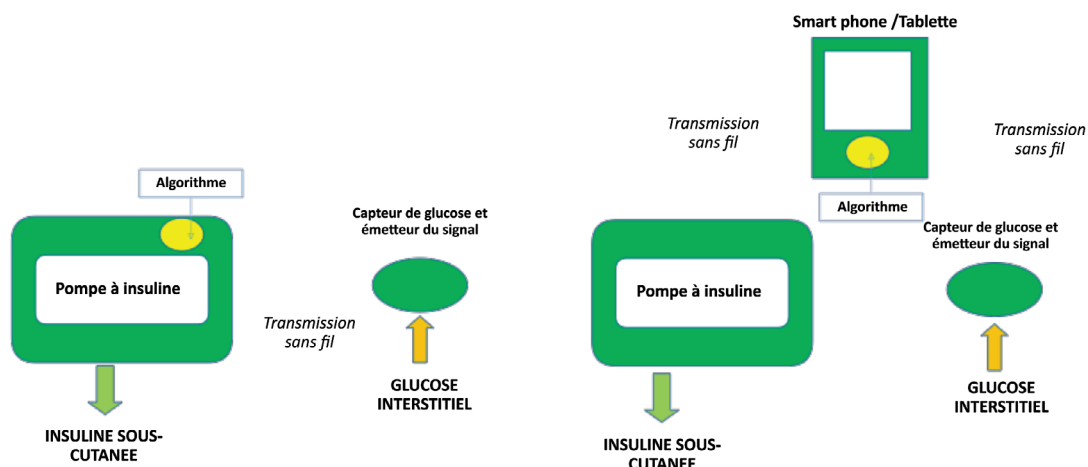
## Perspectives de commercialisation des systèmes d'insulinothérapie automatisée

Comme indiqué plus haut, le système Medtronic MiniMed 670G a été le premier, et demeure le seul aujourd'hui, à être approuvé pour le traitement du diabète de type 1. Lancé sur le marché américain durant l'été 2017, il a été adopté par plusieurs dizaines de milliers de patients diabétiques de type 1, traités par pompe à insuline préalablement ou non. Le pourcentage d'abandon au cours des 6 mois qui ont suivi son adoption a été cependant élevé, en particulier chez les adolescents. La nécessité de quatre mesures glycémiques capillaires par jour pour étalonner le capteur de glucose, le caractère hybride impliquant une annonce des repas et leur gestion par des bolus validés par les patients, les limites de sécurité imposées par le système pour le fonctionnement en boucle fermée (notamment une quantité maximale autorisée de perfusion d'insuline sur des tranches de 2 heures) ont concouru aux abandons. Ce constat illustre l'importance de bien expliquer au patient ce qui est apporté par un pancréas artificiel et d'une éducation spécifique à l'utilisation d'un tel système. Des moyens d'optimiser le système ont été récemment publiés [16].

Parmi les candidats à une prochaine approbation de mise sur le marché, le système Tandem Control-IQ est sans doute le plus avancé. Il associe la pompe à insuline Tandem X2, où l'algorithme MPC développé par l'Université de Virginie, et testé dans un grand nombre d'études cliniques au sein de l'International Artificial Pancreas Study Group, est implanté, et la mesure continue du glucose par le Dexcom G6. Des essais sur

au moins 6 mois chez l'adulte et l'enfant sont en cours et devraient soutenir par leurs résultats la mise sur le marché. Egalement conçu avec un hébergement de l'algorithme dans le système de perfusion d'insuline (Figure 2), le

système Horizon qui doit coupler l'OmniPod d'Insulet à la mesure continue du glucose par Dexcom G6 est annoncé pour 2021. L'algorithme utilisé est de type MPC avec une zone glycémique-cible.



**Figure 2 :** Schéma illustrant les deux types de systèmes disponibles d'insulinothérapie automatisée

Les systèmes Medtronic MiniMed 670G, Tandem Control-IQ, Insulet Horizon placent l'algorithme dans la pompe à insuline qui reçoit le signal du capteur de glucose (schéma de gauche). Le système Diabeloop place l'algorithme dans un boîtier informatique qui reçoit le signal du capteur et transmet le signal de commande à la pompe à insuline (schéma de droite).

D'autres systèmes d'insulinothérapie automatisée ont conservé la structure des premiers systèmes expérimentaux ambulatoires élaborés à l'université de Cambridge (Royaume-Uni) et à l'université de Virginie pour l'*International Artificial Pancreas Study Group*. Une pompe à insuline est connectée sans fil à une plateforme mobile de gestion de l'algorithme de type tablette ou smartphone qui reçoit le signal de l'émetteur du dispositif de mesure continue du glucose. Cette architecture permet d'utiliser différents modèles de pompe et de capteurs de glucose, sous réserve d'un accord de connexion des fabricants qui fournissent les codes de pilotage ou de réception et de filtrage du signal, et facilite le monitoring à distance qui peut conduire à des interventions téléphoniques des équipes de soins en cas de besoin. Le système Diabeloop élaboré en France emprunte cette structure et ces fonctions. Il utilise un algorithme de type MPC associé à un module de sécurité sur la dose d'insuline administrée par unité de temps. Les pompes utilisées ont été jusqu'à présent la pompe Cellnovo, puis la pompe Kaléido ; la mesure du glucose en continu se fait par le dispositif Dexcom G6. Une étude randomisée contrôlée vient de démontrer la faisabilité de son utilisation

en ambulatoire sur 3 mois chez l'adulte. Plusieurs études sont programmées pour consolider ces premiers résultats, le système ayant obtenu un marquage CE [17]. Les années qui viennent verront apparaître d'autres systèmes en cours de développement, dont certains à perfusion bi-hormonale (Beta-Bionics, InReda).

## Evolution souhaitée des systèmes d'insulinothérapie automatisée

Les modalités de mise en place d'un système d'insulinothérapie automatisée chez un patient sont l'objet de réflexions de la part des équipes qui en ont eu la pratique par des essais cliniques. L'expérience préalable d'un traitement par pompe et de la mesure continue du glucose apparaît comme une condition facilitatrice notamment par la maîtrise par le patient des risques et limites de ces dispositifs : reconnaissance d'une obstruction de cathéter, identification des dérives de la mesure continue du glucose nécessitant un ré-étalonnage, par exemple. La bonne connaissance initiale

de la dose totale d'insuline nécessaire sur 24 heures est également un facteur de succès puisque ce paramètre est essentiel pour que l'algorithme fonctionne "d'un bon pied" sans nécessité d'ajustements importants lors du passage en mode boucle fermée. La capacité de calcul des glucides des repas et la connaissance des ratios individuels insuline/g de glucides sont des prérequis pour le calcul des bolus appropriés lors des repas, même si l'algorithme peut corriger les approximations en postprandial.

Les avis des patients ayant eu une expérience de la boucle fermée sont globalement positifs en ce qui concerne les résultats obtenus sur le contrôle glycémique, surtout en période nocturne où le bénéfice est le plus marqué. L'adoption au long cours bénéficierait pour beaucoup d'entre eux d'une miniaturisation et d'une intégration des dispositifs, idéalement sous forme d'un "tout en un". Les systèmes actuels restent en effet encombrants, en particulier lors des baignades, d'activités sportives ou de circonstances où la discrétion est recherchée [18].

La contrainte du mode hybride est aussi mise en avant avec un souhait de pouvoir se libérer des annonces de repas. La disponibilité d'analogues de l'insuline d'action plus rapide pourrait améliorer les performances du contrôle postprandial mais la dispense d'une annonce des repas en utilisant ces nouveaux analogues paraît improbable. La résolution de cette question ravive l'intérêt pour l'insulinothérapie par voie intrapéritonéale. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette voie d'administration, associées à une distribution plus physiologique de l'insuline avec premier passage hépatique, permettent de réaliser une insulinothérapie automatisée sans annonce des repas, efficace sur le contrôle glycémique postprandial [19]. Le recours à cette voie de perfusion d'insuline peut être couplé au développement de capteurs de glucose intrapéritonéaux implantés durant plusieurs mois et capables de mesurer plus rapidement les variations glycémiques que les actuels capteurs SC. Le tout pourrait être intégré dans un système de pancréas artificiel totalement implanté constituant un vrai organe artificiel intracorporel.

Au niveau algorithmique, l'adaptabilité automatisée avec le temps et les variations de besoins en insuline est un progrès attendu. L'intelligence artificielle peut être le moyen de répondre à cette demande par l'auto-apprentissage des variations de la sensibilité à l'insuline induites par différents facteurs : stress, changements saisonniers, cycle

menstruel ... La prise en compte d'informations issues d'autres capteurs, de fréquence cardiaque, des mouvements corporels, mesurant les lactates, mais aussi l'amélioration en exactitude de la prédiction du profil glycémique, sont autant de moyens de rendre les algorithmes mieux adaptés en temps quasi-réel.

## Conclusion

Les systèmes d'administration automatisée de l'insuline, dits pancréas artificiels, ont atteint un degré de maturation technologique qui permet leur utilisation pour traiter le diabète de type 1. Il s'agit de dispositifs portables, combinant une pompe à insuline, une mesure continue du glucose et un algorithme de contrôle, fonctionnant sur un mode hybride qui nécessite l'intervention des utilisateurs lors des repas et de l'activité physique. Les modèles actuels utilisent la voie sous-cutanée pour perfuser l'insuline et mesurer le glucose interstitiel. Ils ont montré leur sécurité et leur efficacité sur le maintien de la glycémie dans l'intervalle consensuel 70-180 mg/dl chez l'adulte et l'enfant. Leur bénéfice prédomine sur la période nocturne. Dans la suite de l'approbation du système Medtronic MiniMed 670G, plusieurs systèmes devraient obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans les deux ans à venir (2019-2021). Les modalités pratiques de mise en place de la boucle fermée chez les patients candidats restent à définir. L'expérience préalable d'un traitement par pompe et d'une mesure continue du glucose apparaît facilitatrice. Les améliorations attendues des patients pour l'avenir portent principalement sur la miniaturisation et l'intégration des différentes composantes, la libération du mode hybride avec une gestion automatisée des repas et l'auto-adaptation de l'algorithme aux différentes situations de vie.

## Conflit d'intérêt

L'auteur déclare avoir été consultant pour Abbott, Air Liquide SI, Cellnovo, Dexcom, Eli-Lilly, Insulet, Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medtronic, Novo-Nordisk, Roche et Sanofi, avoir reçu des soutiens pour la recherche de Abbott, Dexcom, Insulet, Roche et Tandem et être membre du conseil scientifique de Diabeloop.

## Références

1. Battelino T et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
2. Cobelli C et al. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*. 2011;60(11):2672-82.
3. Bergenstal RM et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.
4. Maahs DM et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1885-91.
5. Renard E. Implantable closed loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(6):708-16.
6. Renard E et al. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2010;33:121-7.
7. Bergenstal RM et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-8.
8. Garg SK et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):155-63.
9. Forlenza GP et al. Safety evaluation of the minimed 670g system in children 7-13 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:11-9.
10. Phillip M et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013;368(9):824-33.
11. Tauschmann M et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-9.
12. Renard E et al. Day-and-night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: results of a single-arm 1-month experience compared with a previously reported feasibility study of evening and night at home. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1151-60.
13. Kovatchev B et al. Feasibility of long-term closed-loop control: a multicenter 6-month trial of 24/7 automated insulin delivery. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19:18-24.
14. Peters TM et al. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med*. 2018;35(4):450-9.
15. Bekiari E et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;361:k1310.
16. Messer LH et al. Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the minimed 670g system. *Diabetes Care*. 2018;41:789-96.
17. Benhamou PY et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digital Health*. 2019;1:e17-25.
18. Barnard KD et al. Psychosocial aspects of closed- and open-loop insulin delivery: closing the loop in adults with type 1 diabetes in the home setting. *Diabet Med*. 2015;32(5):601-8.
19. Dassau E et al. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1698-705.