

Médecine des **maladies** **Métaboliques**

Diabète • Lipides • Obésité • Risques cardio-métaboliques • Nutrition

**Mise en place de l'insulinothérapie automatisée
en boucle fermée : position d'experts français**

*Practical implementation of closed-loop automated insulin delivery:
a French position statement*

Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français

Numéro coordonné par Pierre Yves Benhamou

Numéro réalisé avec le soutien institutionnel de la Société Francophone du Diabète.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM | **consulte**
www.em-consulte.com



ELSEVIER

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les éventuelles conditions de licence Creative Commons ou d'autres licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur n'est pas requise pour la photocopie d'articles publiés sous licence CC BY ni pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Œuvres dérivées

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions ou entreprises. A l'exclusion des articles publiés sous licence CC BY, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement ou publiés sous licence CC BY-NC-ND, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page www.elsevier.com/permissions. Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse permissionsfrance@elsevier.com.

Droits conservés des auteurs

Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'information sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Avertissement

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Les recommandations aux auteurs sont disponibles sur www.em-consulte.com/revue/mmm

Information environmental / Environmental information	
Origine du papier / Paper origin	Italie / Italy
Pourcentage des fibres recyclées / Percentage recycled fibre	0%
Certification des fibres / fibre certification	PEFC
Eutrophisation de l'eau / water eutrophication	6g P tonne ⁻¹

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Directeur de la rédaction

Serge Halimi (Grenoble)

Rédacteurs en chef

Lyse Bordier (Paris), Bruno Detournay (Paris), André Grimaldi (Paris), Fabrizio Andreelli (Paris), Bruno Vergès (Dijon), Caroline Martineau (Toulouse), Mohamed Belhadj (Oran, Algérie), Jean-Michel Lecerf (Lille), Helen Mosnier-Pudar (Paris)

Comité de rédaction

Nutrition – Serge Herberg (Bobigny), Rémi Rabasa-Lhoret (Montréal), Vincent Rigalleau (Bordeaux)

Obésité – Antoine Avignon (Montpellier), Sébastien Czernichow (Paris), Jocelyne Raison (Ris-Orangis)

Diabète – Pierre-Yves Benhamou (Grenoble), Guillaume Charpentier (Corbeil), Jean-François Gautier (Paris), Bruno Guerci (Nancy), Hélène Hanaire (Toulouse)

Lipides – Vincent Durlach (Reims), Philippe Moulin (Lyon)

Éducation thérapeutique – Jean-François d'Ivernois (Bobigny), Helen Mosnier-Pudar (Paris), Gérard Reach (Bobigny), Pierre-Yves Traynard (Paris)

Épidémiologie & Économie de santé – Beverley Balkau (Villejuif), Bruno Detournay (Bourg-la-Reine), Pierre Lecomte (Tours), Dominique Simon (Paris)

Organisation des soins & vie professionnelle – Claude Attali (Épinay-sous-Sénart), Gérard Chabrier (Strasbourg), Line Kleinebreil (Paris), Michel Varroud-Vial (Corbeil-Essonnes)

Rédacteur réviseur

Jean-Pierre Sauvanet (Paris)

Secrétariat de rédaction

Laurena Behar. Tél. : (33) 06 20 60 12 05. E-mail : mmmmlbehar@gmail.com

Adresse pour toute correspondance éditoriale

Médecine des maladies Métaboliques, Pr Serge Halimi. E-mail : mmmshalimi@gmail.com

Comité scientifique

Jean-Jacques Altman (Paris), Arnaud Basdevant (Paris), Bernard Bauduceau (Saint-Mandé), France Bellisle (Québec, Canada), Jean-Frédéric Blicklé (Strasbourg), Jacques Bringer (Montpellier), Bernard Charbonnel (Nantes), Pierre Fontaine (Lille), Jean Girard (Paris), Pierre-Jean Guillausseau (Paris), Véronique Kerlan (Brest), Michel Marre (Paris), Louis Monnier (Montpellier), Denis Raccach (Marseille), Éric Renard (Montpellier), Charles Thivolet (Lyon), Paul Valensi (Bondy)

Correspondants pour la francophonie

Algérie – Mohamed Belhadj (Oran) et Rachid Malek (Sétif)

Belgique – André Scheen (Liège)

Cameroun – Eugène Sobngwi (Yaoundé)

Canada – Jean-Louis Chiasson (Montréal)

Liban – Sélim Janbar (Beyrouth)

Suisse – Alain Golay (Genève) et Juan Ruiz (Lausanne)

Syrie – Bassam Abdulmassih (Damas)

Mali – Assa T. Sidibé (Bamako)

Paramédical

Caroline Martineau (Toulouse), Cathy Journot (Toulouse), Danielle Durain (Nancy)

Médecine des maladies Métaboliques (ISSN 1957-2557) 2020 (volume 14) ; un an, 8 numéros.

Tarifs 2020 (abonnement papier) : Particuliers France : 154 € TTC ; Étudiants France : 73 € TTC

Prix de vente au numéro : 34 € TTC

Voir tarifs complets sur : <http://www.elsevier-masson.fr>

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. Paiement par chèque, carte de crédit (CB, Mastercard, Eurocard ou Visa : indiquer le numéro, la date d'expiration de la carte, le cryptogramme et signer) ou par virement : La Banque postale, centre de Paris, no RIB : 20041 00001 1904540H020 95.

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de quatre semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent, au choix, du premier numéro de l'année en cours ou du prochain numéro à paraître. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximum de six mois. Les numéros et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

Disponible en ligne sur : www.em-consulte.com et www.sciencedirect.com

Responsable de production éditoriale – Marie-Aude Bolignano Doré. E-mail : m.bolignano@elsevier.com

Direction commerciale Pharma – Jean-Marie Pinson +33 (0)1 71 16 53 10 j.pinson@elsevier.com

Partenariats et Suppléments – Claire Ebersold +33 (0)1 71 16 51 14 c.ebersold@elsevier.com

Publicité – Nicolas Zarjevski +33 (0)1 71 16 51 38 n.zarjevski@elsevier.com

Tirés à part – Soizic Brault. Tél. : (33) 01 71 16 51 07. E-mail : s.brault@elsevier.com

Abonnements – Service Abonnements. Tél. : (33) 01 71 16 55 99. Site web : <http://www.em-consulte.com/infos>

Éditeur – Pascal Léger. Tél. : (33) 01 71 16 54 12. E-mail : p.leger@elsevier.com

Président et directeur de la publication – Daniel Rodriguez

Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français

Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français

Practical implementation of closed-loop automated insulin delivery: a French position statement

S. Franc, P. Schaepelynck, N. Tubiana-Rufi, L. Chaillous, M. Joubert, E. Renard, Y. Reznik, C. Abettan, E. Bismuth, J. Bertrand, E. Bonnemaison, S. Borot, G. Charpentier, B. Delemer, A. Desserprix, D. Durain, A. Farret, N. Filhol, B. Guerci, I. Guilhem, C. Guillot, N. Jeandidier, S. Lablanche, R. Leroy, V. Melki, M. Munch, A. Penfornis, S. Picard, J. Place, J.-P. Riveline, P. Serusclat, A. Sola-Gazagnes, C. Thivolet, H. Hanaire, P.-Y. Benhamou, au nom de : SFD (Groupe de travail Télémédecine et Technologies Innovantes de la SFD), SFD paramédical, SFE, SFEDP, AJD, FFD, FENAREDIAM, CNPEDN

S1-S40

Avant-propos	S3
Chapitre 1. État de la question	S3
Chapitre 2. À qui proposer une boucle fermée en 2020 ?	S11
Chapitre 3. Comment initier une boucle fermée en 2020 ?	S16
Chapitre 4. Comment former à la boucle fermée en 2020 ?	S20
4.1. La formation des professionnels de santé à la boucle fermée	S20
4.2. Éducation thérapeutique des patients adultes et en pédiatrie	S23
Chapitre 5. Comment surveiller une boucle fermée en 2020 ?	S30
Chapitre 6. Perspectives de la boucle fermée	S33
Conclusion	S36
Annexes*	S37
Références	S37

*Disponibles en ligne uniquement

Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français

Practical implementation of closed-loop automated insulin delivery: a French position statement

Sylvia Franc*, Pauline Schaepelynck*, Nadia Tubiana-Rufi*, Lucy Chaillous, Michaël Joubert, Eric Renard, Yves Reznik, Charlotte Abettan, Elise Bismuth, Jacques Beltrand, Élisabeth Bonnemaïson, Sophie Borot, Guillaume Charpentier, Brigitte Delemer, Agnès Desserprix, Danielle Durain, Anne Farret, Nathalie Filhol, Bruno Guerci, Isabelle Guilhem, Caroline Guillot, Nathalie Jeandidier, Sandrine Lablanche, Rémy Leroy, Vincent Melki, Marion Munch, Alfred Penfornis, Sylvie Picard, Jérôme Place, Jean-Pierre Riveline, Pierre Serusclat, Agnès Sola-Gazagnes, Charles Thivolet, Hélène Hanaire, Pierre Yves Benhamou

Au nom de : SFD (Groupe de travail Télémédecine et Technologies Innovantes de la SFD), SFD paramédical, SFE, SFEDP, AJD, FFD, FENAREDIAM, CNPEDN

*ont contribué de façon égale à ce travail

1. Franc S, Diabétologie, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes ; CERITD, Bioparc Genopole Evry-Corbeil ; LBEPS, Univ Evry, IRBA, Université Paris Saclay, Evry.
2. Schaepelynck P, Nutrition-Endocrinologie-Maladies métaboliques, pôle ENDO, Hôpital de la Conception, APHM, Marseille
3. Tubiana-Rufi N, Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, APHP Nord, Université de Paris et Aide aux Jeunes Diabétiques AJD, Paris, et SFEDP
4. Chaillous L, Endocrinologie Diabétologie Nutrition, Institut du Thorax, CHU, Nantes
5. Joubert M, Université de Caen et Endocrinologie Diabétologie, CHU Côte de Nacre, Caen
6. Renard E, Endocrinologie, Diabète, Nutrition et CIC INSERM1411, CHU, Montpellier ; Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS, INSERM, Université de Montpellier
7. Reznik Y, Université de Caen et Endocrinologie Diabétologie, CHU Côte de Nacre, Caen
8. Abettan C, Endocrinologie Diabétologie Nutrition, Institut du Thorax, CHU, Nantes
9. Bismuth E, Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, APHP Nord, Université de Paris et Aide aux Jeunes Diabétiques AJD, Paris, et SFEDP
10. Beltrand J, APHP Centre, Université de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris et Aide aux Jeunes Diabétiques AJD, Paris, et SFEDP
11. Bonnemaïson E, Unité de Spécialités Pédiatriques, Hôpital Clocheville, CHRU de Tours, et SFEDP
12. Borot S, Université Franche-Comté et Endocrinologie, Nutrition et Diabétologie, CHU, Besançon
13. Charpentier G, CERITD, Bioparc Genopole Evry-Corbeil, Evry
14. Delemer B, Endocrinologie Diabétologie, CHU, Reims, et Présidente du CNP d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques
15. Desserprix A, IDE I – ETP, Hotel Dieu Le Creusot (71), Groupe SOS santé et Vice-présidente de la SFD-Paramédical
16. Durain D, Cadre de Santé Endocrinologie et Diabétologie et ETP, CHRU, Nancy et SFD-Paramédical
17. Farret A, Endocrinologie, Diabète, Nutrition, CHU, Montpellier ; Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS, INSERM, Université de Montpellier
18. Filhol N, Endocrinologie et Diabétologie, Hôpital de la Conception, APHM, Marseille
19. Guerci B, Université de Lorraine et Endocrinologie Diabétologie Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU, Nancy
20. Guilhem I, Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU, Rennes
21. Guillot C, sociologue responsable du Diabète Lab, FFD, Paris
22. Jeandidier N, Université de Strasbourg et Endocrinologie Diabétologie Nutrition, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
23. Lablanche S, Université Grenoble Alpes, INSERM U1055, LBFA, Endocrinologie, CHU Grenoble Alpes
24. Leroy R, cabinet libéral d'endocrinologie diabétologie, Lille
25. Melki V, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU Rangueil, Toulouse
26. Munch M, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, CHU Strasbourg
27. Penfornis A, Université Paris-Saclay et Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHSF Corbeil-Essonnes
28. Picard S, cabinet d'endocrinologie-diabétologie, Point Médical, Dijon et FENAREDIAM
29. Place J, Ingénieur d'Études, Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS, INSERM, Université de Montpellier
30. Riveline JP, Centre Universitaire du Diabète, Hôpital Lariboisière, APHP, Paris
31. Serusclat P, Groupe Hospitalier Mutualiste Les Portes du Sud, Vénissieux
32. Sola-Gazagnes A, Endocrinologie Diabétologie, Hôpital Cochin, APHP, Paris
33. Thivolet C, Centre du Diabète DIAB-eCARE, Hospices Civils de Lyon et Président de la SFD
34. Hanaire H, Université de Toulouse et Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU Rangueil, Toulouse
35. Benhamou PY, Université Grenoble Alpes, INSERM U1055, LBFA, Endocrinologie, CHU Grenoble Alpes, Président du groupe de travail Télémédecine et Technologies Innovantes de la SFD

Correspondance :

PYBenhamou@chu-grenoble.fr

Mots clés

Boucle fermée
 Pancréas artificiel
 Délivrance automatisée de l'insuline
 Prise de position
 SFD
 Diabète de type 1 DT1
 Adultes
 Adolescents
 Enfants
 Éducation thérapeutique du patient
 Formation des professionnels de santé
 Organisation des soins

Keywords

Closed-loop
 Artificial pancreas
 Automated insulin delivery
 Position statement
 SFD
 Type 1 diabetes
 Adults
 Adolescents
 Children
 Therapeutic education
 HCP training
 Organization of cares

Abréviations

AJD : Aide aux Jeunes Diabétiques
 BF : boucle fermée
 BFH : boucle fermée hybride
 BO : boucle ouverte
 CNPEDN : Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
 DAI : délivrance automatisée de l'insuline
 DAIH : délivrance automatisée de l'insuline hybride
 DT1 : diabète de type 1
 DT2 : diabète de type 2
 ETP : éducation thérapeutique du patient
 FDA : Food and Drug Administration
 FENAREDIAM : Fédération Nationale des Associations Régionales d'Endocrinologie Diabétologie et Métabolisme
 FFD : Fédération Française des Diabétiques
 MCG : mesure continue du glucose interstitiel
 PDS : professionnels de santé
 PSAD : prestataire de santé à domicile
 RCT : randomized control trial ; essai randomisé contrôlé
 SFD : Société Francophone du Diabète
 SFE : Société Française d'Endocrinologie
 SFEDP : Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique
 TAR time above range : temps en hyperglycémie
 TBR time below range : temps en hypoglycémie
 TIR time in range : temps dans la cible
 TTI : Groupe de travail Télémédecine et Technologies Innovantes de la SFD

Sommaire

Avant-propos.....	S3
Chapitre 1. État de la question.....	S3
Chapitre 2. À qui proposer une boucle fermée en 2020 ?	S11
Chapitre 3. Comment initier une boucle fermée en 2020 ?.....	S16
Chapitre 4. Comment former à la boucle fermée en 2020 ?	S20
4.1. La formation des professionnels de santé à la boucle fermée	S20
4.2. Éducation thérapeutique des patients adultes et en pédiatrie	S23
Chapitre 5. Comment surveiller une boucle fermée en 2020 ?	S30
Chapitre 6. Perspectives de la boucle fermée	S33
Conclusion	S36
Annexes.....	S37
Références	S37

Avant-propos

L'attente est indissociable de la condition de patient. Ce mot recouvre des notions d'espoir avant tout, mais aussi de tension, patience, persévérance, crainte aussi parfois. *La boucle fermée* (c'est ainsi que nous la baptiserons) *est d'abord une attente*. Une gestation en quelque sorte, de la conception à la délivrance. Conceptualisée depuis plus de 40 ans, rêve partagé par les patients et les soignants, elle commence à se dessiner à l'aube des années 2000, avec l'avènement des capteurs de glucose. Depuis la première démonstration clinique du concept de délivrance automatisée d'insuline en 2008 à sa mise à disposition aujourd'hui, plus d'une décennie d'efforts collaboratifs internationaux impliquant patients, professionnels de santé, physiologistes, ingénieurs, industriels, décideurs institutionnels. *La boucle fermée est une prouesse technologique, mais aussi une aventure humaine.*

Une naissance doit être célébrée et accompagnée. Nous ne doutons pas que les premiers pas peuvent être hésitants, que les patients et les professionnels pourront trébucher sur certains obstacles plus ou moins annoncés. C'est pour aider chacun à grandir, pour faciliter l'appropriation des dispositifs actuels, pour encourager l'avènement des futures générations de boucle fermée, que les membres du groupe de travail Télémédecine et Technologies Innovantes de la Société Francophone du Diabète ont souhaité élaborer ce document. Cette prise de position est celle de professionnels, apportant leur connaissance de la boucle fermée, de l'éducation thérapeutique, de l'organisation des soins, et du diabète en général, chez l'adulte et l'enfant. Tous ont accepté la mission avec enthousiasme, car *la boucle fermée est une très belle promesse*. L'élaboration de ce texte a donné lieu à des échanges passionnés et passionnants, tant le sujet est à la fois celui d'une révolution thérapeutique et d'une nouvelle approche du soin. Ce ne sont pas les moindres des atouts de ce traitement qui, tout en automatisant certaines des tâches les plus contraignantes du diabète au quotidien, restaure au patient son autonomie. En s'appuyant sur les dispositifs existants, dont le fonctionnement est ici décrit, mais aussi sur ceux annoncés, sur les données cliniques établies qui sont ici synthétisées, les auteurs prennent position sur les indications thérapeutiques, sur les conditions d'initiation et de surveillance initiale du traitement en proposant un parcours de soin ambulatoire structurant la diabétologie de demain, sur les indicateurs métaboliques mais aussi psychosociaux de succès, sur les besoins en formation des patients et des professionnels. À l'instar des analogues de l'insuline qui ont fait le lit des schémas basal-bolus et de l'insulinothérapie fonctionnelle, de la mesure continue flash du glucose, ou de la télémédecine, une véritable innovation est celle qui, au-delà de son existence propre, transforme à la fois le quotidien du patient et l'organisation du soin. *La boucle fermée était un rêve, elle devient un bouleversement*. C'est ainsi que la naissance de la boucle fermée est un formidable événement.

Professeur Pierre Yves Benhamou
Responsable du groupe Télémédecine
et Technologies Innovantes de la SFD
4 juin 2020

1. État de la question

1.1. Rationnel et concept de l'insulinothérapie en Boucle Fermée (BF)

Depuis la publication des résultats du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1993, la lutte contre l'hyperglycémie chronique jugée sur le niveau d'HbA_{1c} est reconnue comme la méthode à suivre pour prévenir les complications du diabète de type 1 (DT1) [1]. Les données épidémiologiques actuelles indiquent qu'à peine 21 % des adultes porteurs de DT1 atteignent l'objectif cible d'HbA_{1c} inférieur à 7 % [2]. Le DCCT a aussi démontré que le risque induit par la correction intensive de l'hyperglycémie est la survenue d'hypoglycémies, dont les formes sévères peuvent avoir des conséquences immédiates très délétères, mais également à long terme par leur répétition [3]. La prise en compte de la nécessité d'éviter les écarts hyper- et hypoglycémiques a conduit à un consensus international récent s'appuyant sur la mesure continue du glucose (MCG) qui définit des objectifs de temps de maintien de la glycémie dans une fourchette-cible comme les buts à atteindre pour concilier une prévention efficace des complications de l'hyperglycémie chronique et un risque réduit d'hypoglycémies [4]. Pour la plupart des patients adultes, un TIR (70-180 mg/dL) > 70 %, un TBR (< 70 mg/dL) < 4 %, avec en particulier un TBR (< 54 mg/dL) < 1 %, sont les objectifs à atteindre. L'obtention de ce niveau de contrôle et son maintien au long cours se révèlent rarement réalisables, lorsque l'adaptation des doses d'insuline est faite par le patient à partir de ses données glycémiques. Ils ne peuvent être approchés qu'au prix d'un investissement du patient qui obère considérablement sa qualité de vie. La suppléance de la perte de sécrétion de l'insuline dans le DT1 est rendue particulièrement compliquée par la variabilité des besoins en insuline au cours de la journée et d'un jour à l'autre, surtout chez les enfants, en raison des nombreux facteurs qui influent sur la glycémie [5]. L'asservissement automatisé de l'apport d'insuline en fonction des variations actuelles et prédites de la glycémie, couramment dénommé « insulinothérapie en boucle fermée (BF) » ou délivrance automatisée de l'insuline (communément nommé « pancréas artificiel ») apparaît comme le moyen technologique capable de viser avec efficacité, sécurité et en réduisant la charge thérapeutique, le contrôle glycémique recommandé. Après une quinzaine d'années de recherches (Annexe 1), plusieurs systèmes matures sont désormais mis à disposition des patients.

1.2. Principaux systèmes de BF disponibles ou annoncés en 2020

1.2.1. Principe

Ces systèmes reposent sur un algorithme de contrôle de la glycémie (tableau S1) et associent une pompe à insuline, une MCG et parfois un smartphone. L'encombrement du recours à 3 dispositifs (pompe, MCG et smartphone), rapporté comme gênant lors d'une utilisation prolongée ainsi que les épisodes de déconnexion entre les dispositifs, ont conduit certains industriels à intégrer l'algorithme dans la pompe. Cette évolution, qui

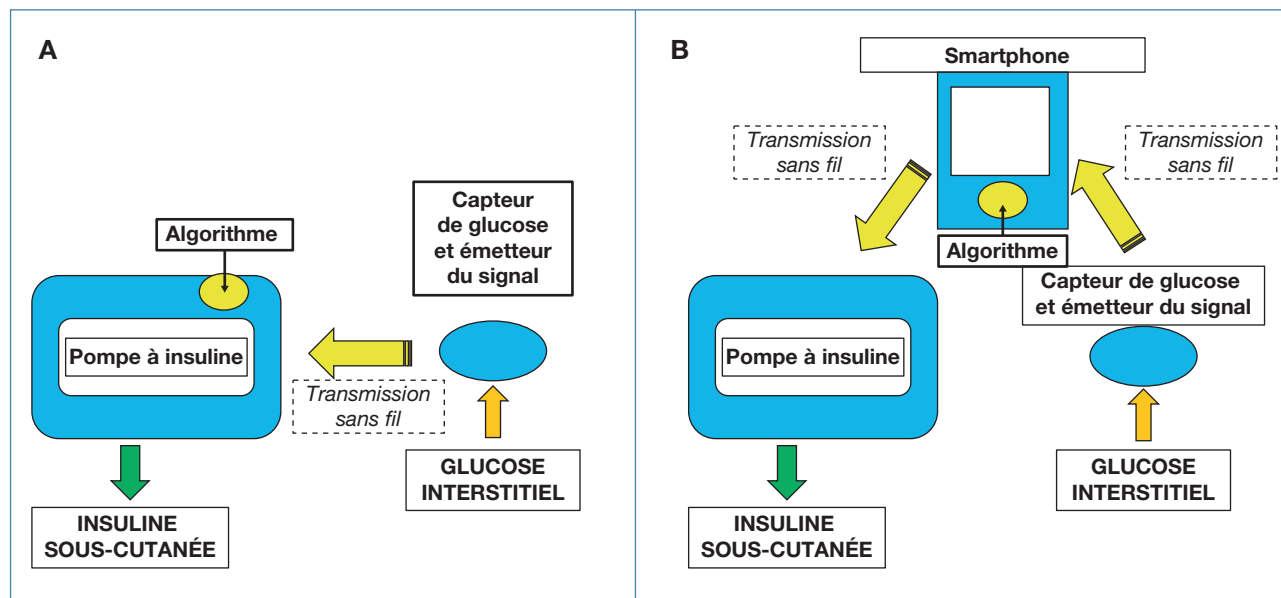


Figure 1. Schéma illustrant les deux types de systèmes disponibles d'insulinothérapie automatisée.

Les systèmes Medtronic MiniMed 670G, Tandem t:slim X2 Control-IQ, Insulet Horizon placent l'algorithme dans la pompe à insuline qui reçoit le signal du capteur de glucose (schéma de gauche A). Le système Diabeloop DBLG1 place l'algorithme dans un boîtier informatique (smartphone) qui reçoit le signal du capteur et transmet le signal de commande à la pompe à insuline (schéma de droite B).

viser une adoption facilitée de l'insulinothérapie en BF [6], offre également la possibilité d'une transition facilitée d'un système ouvert associant pompe et MCG connectée vers un système automatisé et d'une actualisation aisée de l'algorithme par simple téléchargement sur la pompe des versions améliorées de l'algorithme (Figure 1). L'option du smartphone hébergeant l'algorithme, quant à elle, facilite la télésurveillance.

1.2.2. Systèmes de BF disponibles en France ou en voie de l'être (tableau I)

Les travaux de recherche académiques combinés à la recherche et au développement industriels ont conduit à l'élaboration de différents systèmes de perfusion automatisée d'insuline utilisant la voie SC [7]. Tous fonctionnent sur le mode hybride (bolus programmés manuellement aux repas), sont mono-hormonaux (insuline seule) et ont fait l'objet d'études cliniques visant à démontrer leur sécurité et leur efficacité sur le contrôle glycémique, jugées sur des critères consensuels [8].

– **Le système MiniMed 670G de MEDTRONIC** premier système approuvé par la FDA en septembre 2016, utilise un algorithme PID. Il a été commercialisé aux États-Unis en 2017, a eu son marquage CE en juillet 2018.

Le système **MiniMed 780G** de MEDTRONIC constitue une version améliorée du dispositif 670G, reposant sur un algorithme PID-IFB, approuvée par la FDA et récemment marquée CE.

– **Le système DBLG1 développé par la société DIABELOOP** autour d'un algorithme original élaboré en partenariat avec le CEA (algorithme multicouche optimisé par machine learning) géré par un terminal indépendant auquel ont été connectées la pompe Cellnovo puis la pompe Kaleido et une MCG

par Dexcom G4 puis G6. Ce système a été marqué CE en novembre 2018.

– **Le système Control-IQ, développé par la société Tandem Diabetes Care** couplant la pompe Tandem t:slim X2 à la MCG par capteur Dexcom G6 et intégrant l'algorithme de type modulaire MPC control to range développé par l'Université de Virginie et testé dans de nombreuses études académiques. Il a été approuvé par la FDA en octobre 2019.

Les fiches pratiques d'utilisation des systèmes commercialisés figurent en *Annexe 2*.

D'autres dispositifs industriels sont en cours de validation. C'est le cas du système **OmniPod Horizon** de la société INSULET qui fait appel à la pompe-patch OmniPod hébergeant l'algorithme de type MPC, à une MCG par Dexcom G6 et à une application téléchargeable sur le smartphone du patient, permettant la télésurveillance et l'optimisation des réglages (mais non indispensable au fonctionnement de la BF).

Le produit de l'Université de Cambridge, développé par l'équipe de Roman Hovorka sur la base de nombreux travaux de recherche, a eu son marquage CE en novembre 2019. Il est commercialisé au Royaume-Uni sous forme de l'application **CamAPS FX** par la société CamDiab et repose sur un algorithme de type MPC mis à disposition en téléchargement dans une version annoncée comme interoperable.

Enfin, certains patients porteurs de DT1 ou leurs proches, férus d'informatique, ont, par eux-mêmes « craqué » les codes d'accès à des dispositifs de MCG et à certaines pompes pour les coupler à un **algorithme disponible en open source** (open APS*, AndroidAPS*, Loop*). Ces assemblages non conformes à la réglementation ont montré leur opérabilité et leur efficacité

Tableau I. Récapitulatif des principales caractéristiques des systèmes de boucle fermée déjà ou prochainement disponibles.

Système	Pompe	Capteur	Transmetteur	Algorithme	Logiciel
MiniMed 670G (Medtronic) <i>Marquage CE</i> <i>FDA approved</i> Âge ≥ 7 ans	MiniMed 670G · Réservoir 300 UI · DTQ 8-250 UI/j · Vitesse bolus : 1,5-15 UI/min	Guardian sensor 3 · Durée : 7 jours · Calibrations : ≥ 2/j	Guardian Link 3 · Durée : 18 mois (rechargeable)	670G · Type : PID · Cible glucose : 120 mg/dL · Algorithme embarqué dans la pompe · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) · Activité physique : annonce manuelle (cible glucose rehaussée à 150 mg/dL)	Carelink Logiciel web Même interface patient et médecin
MiniMed 780G (Medtronic) <i>Marquage CE</i> <i>FDA approved</i> Âge ≥ 7 ans	MiniMed 780G · Réservoir 300 UI · DTQ 8-250 UI/j · Vitesse bolus : 1,5-15 UI/min	Guardian sensor 3 · Durée : 7 jours · Calibrations : ≥ 2/j	Guardian Link 3 · Durée : 18 mois (rechargeable)	780G · Type : PID-IFB · Cible glucose : 100 mg/dL · Algorithme embarqué dans la pompe · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) · Activité physique : Annonce manuelle (cible glucose rehaussée à une cible personnalisable)	Carelink Logiciel web Même interface patient et médecin Application smartphone patient
Diabeloop DBLG1 (Diabeloop) <i>Marquage CE</i> <i>Not FDA approved</i> Âge ≥ 18 ans	Multiples (système interopérable) · Réservoir : selon pompe · DTQ 7-200 UI/j · Vitesse bolus : selon pompe	Dexcom G6 · Durée : 10 jours · Calibration : optionnelle	Dexcom G6 · Durée : 3 mois	DBLG1 · Type : algorithme multicouche optimisé par machine learning · Cible glucose : ajustable 100 à 130 mg/dL · Algorithme dans un smartphone · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) ou annonce semi-quantitative (petit-moyen-gros repas) · Activité physique : annonce manuelle de l'intensité (faible-moyenne-intense) et de la durée · Mode zen (minimisation du risque hypoglycémique) · Mode confidentiel (déconnection temporaire de la plateforme de partage de données)	Yourloops Logiciel web Même interface patient et médecin Données en temps réel
t:slim X2 with Control-IQ technology (Tandem Diabetes Care) <i>Marquage CE en cours</i> <i>FDA approved</i> Âge ≥ 14 ans	t:slim X2 · Réservoir 300 UI · DTQ 10-100 UI/j · Vitesse bolus : 1 UI/20s	Dexcom G6 · Durée : 10 jours · Calibration : optionnelle	Dexcom G6 · Durée : 3 mois	Control-IQ technology · Type : MPC · Cible glucose 112,5 à 160 mg/dL · Algorithme dans la pompe · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) · Activité physique : annonce manuelle (cible glucose rehaussée entre 140 et 160 mg/dL) · Mode sommeil (cible plus étroite 112,5 à 120 mg/dL)	Diasend/t:connect Logiciel web Interfaces patient et médecin différentes
Omnipod Horizon (Insulet) <i>Pas de marquage CE</i> <i>FDA approval in process</i> Âge : ND	Omnipod · Réservoir 200 UI · DTQ ND · Vitesse bolus : 1,5 UI/min	Dexcom G6 · Durée : 10 jours · Calibration : optionnelle	Dexcom G6 · Durée : 3 mois	Horizon · Type : MPC · Cible glucose 110 à 150 mg/dL · Embarqué dans le pod · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) · Activité physique : annonce manuelle (mode hypo minimizer)	ND

Système	Pompe	Capteur	Transmetteur	Algorithme	Logiciel
CamAPS FX closed-loop app (CamDiab) <i>Marquage CE</i> <i>Not FDA approved</i> Âge ≥ 1 an Grossesse	Dana Diabecare RS · Réservoir 300 UI · DTQ ND · Vitesse bolus: 1, 2 ou 5 UI/min	Dexcom G6 · Durée : 10 jours · Calibration : optionnelle	Dexcom G6 · Durée : 3 mois	Application disponible au Royaume-Uni en téléchargement sur smartphone Android · Type : MPC · Cible glucose par défaut 105 mg/dL, personnalisable · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) ou annonce semi-quantitative (petit-moyen-gros repas) · Mode « Boost » (augmente le débit de la pompe) et mode « Easy-off » (réduit le débit de la pompe)	Diasend/Glooko Logiciel web
Android APS* (Open source) <i>Pas de marquage CE</i> <i>Not FDA approved</i> Age : ND	Multiples (DanaRS, Roche Combo/Insight, Medtronic série 500, Omnipod)	Multiples (Dexcom G4/G5/G6, Freestyle, Eversence, Poctech)	Multiples (Dexcom, MiaoMiao/Blucon, Eversense, Poctech)	OpenAPS Oref0/Oref1 · Type : ?? · Cible glucose configurable · Smartphone Android · Repas : annonce quantitative des glucides (ratios repas) ou annonce simple du repas (eating soon) ou automation (adresse GPS restaurant...) · Activité physique : annonce manuelle ou automation (déclenchement automatique sur nombre de pas, adresse GPS...)	NightScout Logiciel web

Les données ont été obtenues directement des fabricants. DTQ : dose totale quotidienne ; PID : proportional integral derivative ; IFB : insulin feedback ; MPC : model predictive control ; ND : information Non Disponible. * Solutions Open Source sans données scientifiques robustes et non validées par des agences de régulations ; les éléments colligés dans ce tableau pour ces solutions Open source ont été obtenues auprès de patients ressources utilisateurs.

*Parmi les systèmes « Open Source », citons aussi le système Loop (pas de marquage CE ni d'autorisation FDA), opérable avec pompes multiples (Medtronic série 500 ; Omnipod), capteurs multiples (Dexcom G4/G5/G6, Enlite, FreeStyle Libre) et transmetteurs multiples (Dexcom, Guardian Link 3, MiaoMiao/Blucon) ; algorithme de type non connu, pour iPhone iOS, Logiciel web NightScout.

mais exposent à des accidents de déviations glycémiques par déconnexion entre les éléments du système. Un esprit d'entraide communautaire connu sous le vocable « Do-It-Yourself » s'est installé entre ces patients « francs-tireurs » [9].

1.2.3. Concept d'interopérabilité

La fin de l'année 2019 a été marquée par la validation par la FDA du concept de systèmes algorithmiques interopérables [10]. Ces algorithmes d'insulinothérapie en BF peuvent être utilisés en toute sécurité avec des pompes à insuline validées comme « systèmes à contrôleur alternatif » (alternate controller enabled [ACE]-pumps) et des dispositifs de MCG validés comme « intégrés » (iCGM). L'algorithme Control-IQ de la société Tandem Diabetes Care a été le premier à bénéficier de ce label d'interopérabilité. Ce concept ouvre la voie à des assemblages personnalisés permettant suivant le choix des patients d'utiliser différents modèles de pompes ou de MCG préalablement validés comme interopérables [11].

1.3. Résultats des études-pivot des systèmes d'insulinothérapie en BF chez l'adulte

1.3.1. Évaluation métabolique

Tous les systèmes sur le marché ou en voie de l'être ont fait l'objet d'études-pivot. Il s'agit de cinq systèmes mono-hormonaux hybrides, validés dans trois cas par des études contrôlées

(CamDiab, Diabeloop, Tandem Diabetes Care) et dans deux cas par des études avant-après (Medtronic, étude en cours pour Insulet).

Le produit Florence M de l'Université de Cambridge, que reprend l'application **CamAPS FX** installée sur un smartphone Samsung Galaxy S4, a eu son marquage CE en 2019. Elle a été utilisée pour piloter une pompe MiniMed 640G modifiée, couplée à un capteur Enlite 3, dans une étude en groupes parallèles de 12 semaines conduite dans quatre centres au Royaume-Uni et deux centres aux États-Unis, chez 86 patients enfants (≥ 6 ans), adolescents et adultes dont l'HbA_{1c} initiale devait être comprise entre 7,5 et 10 % [12]. Chez les 44 adultes de ≥ 22 ans, le TIR (70-180 mg/dL) a progressé de 11,6 ± 6,9 % en boucle fermée contre 1,6 ± 5,9 % en boucle ouverte. Chez ces mêmes adultes, le TBR (< 70 mg/dL) médian s'améliorait de -0,5 % (IQR -1,3 à 0,4) en BF et stagnait à 0,0 % (-0,6 à 0,3) en boucle ouverte (p = 0,26). L'HbA_{1c} moyenne évoluait de -0,5 ± 0,4 % versus -0,2 ± 0,3 % (p = 0,19). Les résultats globaux obtenus chez les 86 patients sont résumés dans le *tableau II*. La validation de cet algorithme a été complétée par deux autres études contrôlées en cross-over [13,14].

Le dispositif DBLG1 de **Diabeloop** a été marqué CE en novembre 2018. Il a été validé dans une étude en cross-over de 12 semaines par bras, conduite dans douze centres en France chez 68 adultes [15]. Le TIR (70-180 mg/dL) a atteint 68,5 ± 9,4 %

Tableau II. Principales données métaboliques rapportées dans les études pivot chez l'adulte testant les systèmes de l'Université de Cambridge [12], de Diabeloop [15], de l'Université de Virginie [17], de Medtronic [21].

Système [Référence]	A1c Base line (%)	A1c delta (%)	TIR 70-180 mg/dL BO (%)	TIR 70-180 mg/dL BF (%)	TIR 70-180 mg/dL delta (%)	TBR < 70 mg/dL BO (%)	TBR < 70 mg/dL BF (%)	TBR < 70 mg/dL delta (%)
CamAPS FX [12]	8,3	-0,36	54,0	65,0	+10,8	3,5	2,6	-0,8
DBLG1 [15]	7,6	-0,15	59,4	68,5	+9,2	4,3	2,0	-2,4
Control-IQ [17]	7,4	-0,33	59,1	71,0	+11	2,2	1,6	-0,9
670G [21]	7,4	-0,5	68,8	73,8	ND	6,4	3,4	ND

BO : boucle ouverte ; BF : boucle fermée ; TIR : time in range, temps dans la cible 70-180 mg/dL ; TBR : time below range, temps passé en dessous de 70 mg/dL

en BF contre $59,4 \pm 10,2$ % en boucle ouverte, soit une différence moyenne de $9,2$ % (95 % CI $6,4$ à $11,9$, $p < 0,0001$). Le TBR (< 70 mg/dL) a chuté à $2,0 \pm 2,4$ % contre $4,3 \pm 2,4$ %, soit une différence de $-2,4$ % ($-3,0$ à $-1,7$, $p < 0,0001$), tandis que l'HbA_{1c} (niveau basal $7,6$ %) était réduite de $-0,15$ % ($-0,33$ à $0,03$, $p = 0,098$). Le système DBLG1 a également fait l'objet d'une validation dans des situations de « challenge » métabolique [16]. L'algorithme **Control-IQ** développé par l'Université de Virginie et commercialisé par Tandem, a été approuvé par la FDA en octobre 2019. Cela fait suite à une étude multicentrique américaine, utilisant la pompe Tandem t:slim X2 hébergeant le logiciel de contrôle et le capteur Dexcom G6, conduite chez 168 patients âgés de 14 à 71 ans dont 120 patients majeurs randomisés en deux groupes parallèles suivis pendant 6 mois [17]. Le TIR (70-180 mg/dL) est passé de 61 ± 17 % à 71 ± 12 % en BF, alors qu'il restait stable à 59 ± 14 % en boucle ouverte, soit une différence moyenne de 11 % (95 % CI 9 à 14 , $p < 0,001$). Le TBR (< 70 mg/dL) a diminué de $3,58 \pm 3,39$ à $1,58 \pm 1,15$ % en BF et de $2,84 \pm 2,54$ à $2,25 \pm 1,46$ % en boucle ouverte, soit une différence moyenne de $-0,88$ % ($-1,19$ à $-0,57$, $p < 0,001$). L'HbA_{1c} (niveau basal $7,4$ %) était réduite de $-0,33$ % ($-0,53$ à $-0,13$, $p = 0,001$). Le système Control-IQ a fait l'objet d'autres études ambulatoires confirmatives [18,19].

Le système **MiniMed 670G** de Medtronic, a été approuvé par la FDA puis a eu son marquage CE en juillet 2018 à la suite d'une étude non contrôlée de type avant-après répondant avant tout aux critères de sécurité des agences régulatrices [20,21]. Chez les 94 adultes de ≥ 22 ans, le TIR (70-180 mg/dL) est passé de $68,8 \pm 11,9$ % en boucle ouverte à $73,8 \pm 8,4$ % en BF, le TBR (< 70 mg/dL) a diminué de $6,4 \pm 4,3$ à $3,4 \pm 2,1$ %, et l'HbA_{1c} a diminué de $7,3 \pm 0,9$ à $6,8 \pm 0,6$ %, après 3 mois. Les résultats globaux obtenus chez les 124 patients âgés de 14 à 75 ans sont résumés dans le *tableau II*.

Le système **Horizon ou Omnipod 5 de Insulet** n'a pas encore fait l'objet d'études ambulatoires de longue durée publiées. L'étude pivot visant au marquage FDA a débuté en décembre 2019 aux USA et a inclus 240 patients de 6 à 70 ans pour un suivi de 3 mois selon un design avant-après (NCT04196140).

L'ensemble de ces études pivot apporte des informations convergentes tout en soulevant des questionnements cliniques intéressants.

D'une part, l'impact métabolique apporte des garanties d'efficacité et de sécurité : une amélioration du TIR (70-180 mg/dL) consensuelle d'environ 10 % en valeur absolue, une réduction très significative du TBR (< 70 mg/dL) et surtout une quasi-disparition des hypoglycémies < 54 mg/dL et l'absence d'événements métaboliques aigus de type acidocétose ou hypoglycémie sévère imputables à l'algorithme.

D'autre part, les études ultérieures devront répondre aux points suivants :

- Quel est l'impact réel sur l'HbA_{1c} à long terme et sur le plan médico-économique ?
- Quelle optimisation peut-on attendre d'une meilleure intégration des composants des systèmes, et de l'amélioration de la connectivité entre ces composants, dans la mesure où le temps de fonctionnement effectif en BF rapporté dans ces études ne dépasse pas encore 90 % ?
- Quels sont les bénéfices métaboliques dans des populations non sélectionnées, les études ayant pour l'instant porté sur des catégories socio-professionnelles ne couvrant pas la réalité de la diabétologie quotidienne ? Il faut rappeler que l'amélioration de la glycémie moyenne est généralement d'autant plus forte que l'on part d'une HbA_{1c} élevée et, inversement, la réduction des hypoglycémies est d'autant plus marquée chez les patients à risque hypoglycémique.
- Quel est l'impact qualitatif, encore mal apprécié dans les études disponibles, faute d'outil de mesure idéal, les données de vraie vie rapportées avec le système 670G ayant montré qu'un système ergonomiquement insuffisant exposait à des abandons fréquents [22] ?

1.3.2. Évaluation qualitative sur le plan psychologique et sur la qualité de vie

Plusieurs dimensions permettent d'explorer l'impact psychologique des systèmes de BF chez les patients qui les utilisent. La satisfaction ainsi que la confiance envers les systèmes de

BF, mais également l'évolution de la qualité de vie lors de leur utilisation ont principalement été étudiées. Il faut souligner que les effets psycho-sociaux de la BF et « l'expérience patient », bien que pouvant parfois être découplés des résultats métaboliques obtenus, représentent un élément majeur de l'évaluation de ces systèmes et seront probablement fortement corrélés à l'observance et à la persistance de ces traitements.

Les études de satisfaction sont globalement positives mais assez hétérogènes, certaines mettant en avant un haut niveau de satisfaction alors que d'autres ne montrent pas de différence par rapport à la boucle ouverte [23-25].

Les niveaux de confiance signalés par les patients dans les systèmes en BF, une caractéristique essentielle, varient selon les études examinées, certains patients déclarant devoir vérifier toutes les actions proposées par le système alors que d'autres signalent une confiance qui s'installe progressivement au fil de l'utilisation de la BF [6,24,26].

Les avantages rapportés par les utilisateurs au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique et de la réduction de la peur de l'hypoglycémie sont la réduction de l'anxiété, l'amélioration de la qualité du sommeil, la confiance, la réduction de la charge mentale liée au diabète. Les bénéfices associés à la BF dépendent de la durée d'utilisation des systèmes, des représentations que se font les patients de ces dispositifs, mais également des contraintes techniques plus ou moins lourdes des différentes BF. Les principales études ayant exploré l'effet des BF sur la qualité de vie au sens large sont résumées dans le *tableau S2*.

La recherche sur les systèmes en BF commence à examiner les attitudes des cliniciens à l'égard de ces systèmes et la question importante de savoir à quel point ces attitudes peuvent permettre ou au contraire entraver l'accès et/ou la satisfaction des patients à la thérapie en BF lorsqu'elle sera largement disponible [27,28].

1.3.3. Les méta-analyses des études couplant pompe à insuline et capteur de glucose en BF

Deux méta-analyses concernant l'utilisation hors de l'hôpital d'un système d'insulinothérapie automatisée ont été réalisées chez des patients ayant un diabète de type 1. Leur publication à 10 mois d'intervalle témoigne du dynamisme de cette filière technologique et de la multiplicité des systèmes de BF arrivés à maturité : 24 études incluant 585 participants au 1^{er} janvier 2017 pour la méta-analyse de Weisman et al. [29], 40 études incluant 1 027 participants au 1^{er} février 2018 pour la méta-analyse de Bekiari et al. [30]. Ces études concernent majoritairement des systèmes de BF mono-hormonale – 35 études – et 5 études pour les systèmes de BF bi-hormonale [30].

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 MCG 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. [30] a également comparé dans les 2 groupes les taux glycémiques moyens par MCG sur 24h, l'HbA_{1c}, l'indice de glucose bas (LGBI) – qui quantifie la fréquence et la profondeur des événements hypoglycémiques mesurés par MCG – 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 [29], de l'utilisation de la BF pendant 24h ou uniquement la nuit [30] et du type de BF mono- ou bi-hormonale.

Le 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. [29] et de 9,62 % pour Bekiari et al. [30]. Sur la période nocturne, la différence de TIR (70-180 mg/dL) était de 14,28 % pour Weisman et de 15,15 % pour Bekiari. Le détail de ces méta-analyses et les autres critères d'évaluation que le TIR (70-180 mg/dL) sont présentés dans l'*Annexe 3* de ce chapitre.

Forces et limites des méta-analyses

Les 2 méta-analyses ont conclu que l'usage de l'insulinothérapie automatisée par des patients ayant un diabète de type 1 traité par pompe à insuline et MCG permettait d'augmenter le TIR (70-180 mg/dL) de 2,5 à 3 heures par jour, et que cet effet était principalement lié à la réduction de l'hyperglycémie nocturne. Cet effet est robuste dans les analyses de sensibilité, y compris dans des conditions de « vraie vie » sans télétransmission des données et sans supervision médicale. L'usage de l'insulinothérapie automatisée permet également une réduction de 20 à 35 minutes par jour du TBR (< 70 mg/dL). L'analyse extensive des critères de validité des études analysées, les études de sensibilité et les analyses de sous-groupes effectuées attestent de la solidité des résultats délivrés par les 2 méta-analyses. Les facteurs limitants sont essentiellement liés à la petite taille des échantillons de patients inclus dans les études qui influençait les résultats comparatifs obtenus et à la courte durée des études [30]. La plupart des analyses comportaient un degré élevé d'hétérogénéité expliquant les larges plages de prédiction observées incluant zéro pour les études de temps dans la cible glycémique effectuées sur 24h, à l'inverse des études effectuées sur la période nocturne [30].

Les critères d'exclusion posés dans la plupart des études n'ont pas permis d'évaluer l'impact de l'insulinothérapie automatisée dans certains groupes comme les minorités ethniques ou bien les patients souffrant de non-perception des hypoglycémies ou à haut risque d'hypoglycémies sévères, ceux souffrant d'une gastroparésie, ceux traités par glucocorticoïdes ou ceux hémodialysés. De nombreux critères de jugement n'ont pas été évalués comme la qualité de vie sous insulinothérapie automatisée, l'incidence de l'acidocétose, et des occlusions de cathéter.

1.4. Les études de la boucle fermée hybride chez les enfants et les adolescents porteurs d'un diabète de type 1

1.4.1 Chez les enfants pré pubères âgés de 6-13 ans

o Historique de la démarche de recherche clinique en pédiatrie

Depuis les travaux précurseurs menés en 2008 à Yale chez des enfants DT1 [31] les essais cliniques randomisés contrôlés ont été menés dès 2013 hors les murs de l'hôpital [32], d'abord en camps de vacances pédiatriques incluant un petit nombre de sujets et des durées de quelques jours pour évaluer la sécurité et la faisabilité. Par la suite, les études ont été menées au domicile, sur des durées de plus en plus longues de 3 à 4 semaines, puis 3 mois, et actuellement 6 mois et plus, et sur des populations plus importantes d'une vingtaine à plus d'une centaine d'enfants dans les essais en cours. Ces essais concernant des enfants de 6 à 12/13 ans ont évalué différents systèmes de boucle fermée hybride.

Une méta-analyse [33] des études pédiatriques publiées jusqu'à avril 2018, a porté sur 25 essais de BFH menés chez 504 enfants et adolescents DT1 âgés de moins de 18 ans.

o Les études publiées

Nous rapportons dans le *tableau IIIA* les études publiées jusqu'à 2020, d'une durée supérieure à 3 semaines menées en vie réelle chez des enfants de 6 à 13 ans [12,13,34-36]. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés avec les systèmes Florence et Contrôle-IQ [12,13,36] et d'une étude observationnelle pour le système MiniMed 670G [34].

o Les patients inclus dans ces essais

Ils sont traités par pompe à insuline depuis 3 à 6 mois et pratiquent le comptage des glucides et l'insulinothérapie fonctionnelle. La formation à la mesure continue du glucose en temps réel (MCG) se fait dans la phase de « run in » des études, la plupart des enfants ne la pratiquant pas avant leur inclusion. Les études incluent aussi bien des enfants bien contrôlés qu'insuffisamment équilibrés (HbA_{1c} jusqu'à 11 % [37,38]). Ces études sont menées le plus souvent sans télésurveillance.

o Les objectifs et les paramètres d'évaluation

Ils comparaient la BFH à la pompe avec mesure continue du glucose en temps réel (MCG sans arrêt prédictif avant hypoglycémie, une fois avec) ; pas de comparaison avec le traitement standard en pratique clinique. Les objectifs sont la faisabilité à domicile, l'acceptation, le contrôle glycémique, et la qualité de vie. Les paramètres d'évaluation métaboliques suivaient les recommandations de Battelino et al. [4], ainsi que le temps effectif de port de la boucle fermée sur la durée de l'étude. L'acceptabilité, le vécu et la qualité de vie étaient mesurés par auto-questionnaires : acceptation (acceptance of AP, [26]), peur des hypoglycémies, qualité de vie (PedsQL), satisfaction du traitement du diabète (DTSQ), souffrance des patients/parents liée au diabète, qualité du sommeil [39], bénéfices perçus par les enfants et parents [40]. Des évaluations qualitatives par des focus groupes et entretiens semi dirigés ont également été menées.

o Les résultats des essais menés chez les enfants (6 à 13 ans)

La méta-analyse pédiatrique portant sur 25 études de courte durée, montre la faisabilité et la sécurité des systèmes et prouve les bénéfices et la supériorité de la boucle fermée chez les enfants DT1 d'âge < 18 ans par comparaison avec la pompe couplée à la mesure continue du glucose en temps réel : augmentation significative du temps dans la cible 67,59 vs 55,77 %, réduction significative du temps en hypoglycémie 2,79 vs 1,7 % et du temps en hyperglycémie [33].

Les études RCT publiées après la méta-analyse confirment ces bénéfices sur des durées plus longues en vie réelle.

En outre, on retient l'absence d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose en lien avec les systèmes et des améliorations de la satisfaction et de la qualité de vie des enfants et parents, du fardeau lié au diabète, de la charge mentale et du burn out parental [25,41-44].

1.4.2. Chez les très jeunes enfants âgés de moins de 6 ans

Les études sont présentées dans le *tableau IIIB*.

Une étude randomisée contrôlée (U20 vs U100) montre la faisabilité et la sécurité de la BFH portée 21 jours en vraie vie chez 24 très jeunes enfants de 1 à 7 ans avec d'excellents résultats : le TIR est de 70 % [38]. Une étude observationnelle chez des enfants de 2-6 ans sous pompe MiniMed 670G montre la faisabilité de la BFH sur une durée de 6 mois dans la vie réelle [45].

1.4.3. Chez les adolescents

Les systèmes en boucle fermés ont été évalués chez l'adolescent, soit par des études ciblant directement cette tranche d'âge, soit dans des études évaluant le bénéfice des systèmes chez les patients dont les âges d'inclusion comprenaient cette population. Les études ont toutes inclus des adolescents déjà sous pompe à insuline depuis au moins 3 mois et atteints de DT1 depuis au moins 12 mois. L' HbA_{1c} supérieure à 10 % pouvait être un critère d'exclusion dans beaucoup d'études, sauf dans l'étude princesps Control IQ chez les adolescents et adultes DT1 [17,47]. Les études ont porté sur l'amélioration du TIR et du temps en hypoglycémie et en hyperglycémie tout d'abord la nuit puis sur tout le nycthémère dans différentes conditions : à l'hôpital, en camps de vacances, à la maison sur des durées variables (de 3 semaines à plusieurs mois) ou dans des conditions sportives intenses [13,30,32,37,44,48-61].

Le *tableau S3* présente les études ciblées chez les adolescents DT1 menées en vie réelle sur une durée de plus de 3 semaines. Ces études menées chez les adolescents ont montré l'efficacité et la sécurité de ces systèmes en comparaison aux systèmes en boucle ouverte [33]. Leur utilisation permet une amélioration significative de la glycémie moyenne grâce à une augmentation du temps dans la cible associée à une diminution du temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie. En cas d'effort physique soutenu, ils peuvent aussi diminuer le temps passé en hypoglycémie pendant l'activité, que celle-ci ait été annoncée ou non [62-64]. Enfin, leur acceptabilité semble bonne dans cette population et leur utilisation chez les adolescents les moins bien équilibrés permet une amélioration nette du temps

Tableau IIIA. Caractéristiques des patients et systèmes de BFH, méthode et résultats des études de plus de 3 semaines menées en vie réelle chez les enfants DT1 pré-pubères (publiés jusqu'à fin 2019).

Revue et 1 ^{er} Auteur	BFH Algorithme	Âge	Durée	n Incl.	Comparateur	% temps en BF	% TIR (BF vs contrôle) 70-180 mg/dL	% temps en hypo < 70 mg/dL	HbA _{1c} % (BF vs contrôle)
Thabit H 2015 NEJM [13]	Florence D2W	12±3,4 ans pompe	3 sem la nuit	25	SAP (RCT)	NA	61,2 vs 51,6 % <i>p</i> < 0,001	3,1 vs 3,8 % <i>ns</i>	NA
Tauschmann M 2018 Lancet [12]	Florence M	6-12 ans pompe	3 sem	23 sur 86	SAP (RCT)	NA	65 vs 54 % <i>p</i> = 0,0001	-0,83 % <i>p</i> = 0,0013	-0,36 % <i>p</i> < 0,01
Forlenza GP & Pinhas-Hamiel O 2019 DTT [34]	MiniMed 670G	7-13 ans pompe	3 mois	105	SAP (Essai avant-après)	81 %	65 vs 56,2 % <i>p</i> < 0,001	3,0 vs 4,7 % <i>p</i> < 0,001	7,9 à 7,5 % <i>p</i> < 0,001
Renard E & Tubiana-Rufi N <i>Free Life Kid-AP Study group</i> 2019 ADA&ISPAD [35-36]	Control-IQ	6-12 ans pompe	3 mois	30	24/24h vs nuit seulement (RCT)	97 %	71,8 vs 67,5 % <i>p</i> = 0,035	2,8 vs 2,8 % <i>ns</i>	NA
Breton MD 2020 NEJM [129]	Control-IQ	6-13 ans pompe ou MI	4 mois	101	SAP (RCT 3:1)	93 %	67 vs 55 % <i>p</i> < 0,001	1,6 vs 1,8 % <i>NA</i>	7,0 vs 7,6 % <i>p</i> = 0,08
SAP : Pompe + capteur									

Tableau IIIB. Études de la BFH (insuline) menées en vie réelle chez les jeunes enfants DT1 âgés de moins de 6 ans (publiées jusqu'à fin 2019).

Revue et 1 ^{er} Auteur	BFH Algorithme	Âge	Durée	n Incl.	Comparateur	% temps en BF	% TIR (BF vs contrôle) 70-180 mg/dL	% temps hypo < 70 mg/dL	HbA _{1c} % (BF vs contrôle)
Tauschmann M <i>KidsAP Consortium</i> 2019 Diabetes Care [38]	Florence M	1-7 ans pompe	3 sem	24	U20 vs U100 (RCT)	NA	72 vs 70 <i>ns</i>	4,5 vs 4,7 % <i>ns</i>	NA
Salehi P 2019 DTT [45]	MiniMed 670G	2-6 ans pompe	6 mois	16	SAP PLGS (Observationnelle Rétrospective)	79,9 %	56,2 vs 42,8 <i>p</i> < 0,001	2,4 vs 1,3 % <i>p</i> = 0,04	De 7,9 à 7,4 <i>p</i> < 0,001
Dovc K <i>AP@Home & KidsAP Consortia</i> 2019 Diabetes Care [5]	Florence	1-6 ans pompe	3 sem	20	Variabilité besoins en insuline dans 4 groupes d'âge (analyse rétrospective)				
Buckingham B 2019 ISPAD (Abstract) [46]	Omnipod HCL	2-6 ans pompe	3 jours	14	SAP (Essai clinique non randomisé)		72,6 vs 55,2 <i>p</i> = 0,0002	2,9 vs 5,1 % <i>ns</i>	NA

dans la cible sans augmentation du risque d'hypoglycémie ou d'acidocétose [12,25,65,66]. Enfin, comme chez les adultes, ces systèmes ne peuvent pas pour l'instant gérer de façon efficace les repas non annoncés [67]. Plusieurs études sont en cours pour renforcer ces données, notamment sur des temps d'utilisation plus longs ou pour évaluer l'intérêt de ces systèmes dès le diagnostic de diabète dans cette population.

1.4.4. Les études pédiatriques en cours

- On attend en 2020 les résultats d'études de longue durée (6 mois et plus) menées dans des populations importantes d'une centaine (et plus) d'enfants âgés de 6 à 12 ans. Il s'agit de 2 études randomisées contrôlées en vie réelle avec le système Tandem t:slim X2-control IQ : l'essai DCLP5 aux USA mené chez 101 enfants âgés de 6 à 12 ans sur 7 mois et l'étude française Free Life Kid AP chez 120 enfants pré-pubères sur 9 mois.
- Plusieurs études randomisées contrôlées sont en cours chez les jeunes enfants à partir de l'âge de 1 an avec les systèmes Florence M et Tandem Control IQ.
- Une étude est en cours au diagnostic du DT1 : il s'agit de l'étude randomisée contrôlée CLOuD menée avec le système Florence M chez des enfants DT1 âgés de 10 à 17 ans, d'une durée de 2 ans, comparant la BFH avec le traitement par injections en soins courants.
- Des essais sont menés chez des patients pédiatriques DT1 traités par multi-injections sous cutanées.
- Chez l'adolescent une étude randomisée contrôlée a été publiée avec en critère d'inclusion un traitement préalable par pompe ou multi-injections [17,47]. Une étude internationale randomisée contrôlée avec la pompe MiniMed 670G chez des enfants à partir de 7 ans, des adolescents et des adultes sous multi-injections est en cours.
- D'autres systèmes de BF sont en cours d'études chez des enfants.
 - Étude D4Kids en France et Belgique avec le système DBLG1 de Diabeloop pour 6 semaines chez des enfants de 6-12 ans.
 - Le système de BF Insulet Omnipod Horizon a déjà fait l'objet d'essais randomisés contrôlés publiés chez des adolescents, enfants et jeunes enfants DT1 sur des durées de 5 jours [50] et une étude chez des enfants de 2 à 5 ans [46].

Conclusion

Les systèmes de BF ont connu un développement impressionnant ces dix dernières années. Grâce aux progrès technologiques et algorithmiques, plusieurs systèmes sont arrivés à maturation et peuvent répondre à l'attente des patients et des équipes soignantes.

Les essais cliniques, qui visaient initialement à évaluer la faisabilité de leur utilisation dans des environnements supervisés sur de courtes périodes, sont désormais conduits sur de larges pans de populations, dans des conditions de vie libre et non supervisée pendant plusieurs mois. Que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, les études menées en vraie vie apportent des éléments de preuve pour soutenir que les systèmes de BF sont sûrs et permettent d'améliorer significativement le contrôle glycémique par rapport au traitement

de référence (ou boucle ouverte, c'est-à-dire pompe+ capteur le plus souvent), que ce soit en termes de TIR (70-180 mg/dL), de TBR (< 70 mg/dL), ou de TAR (> 180 mg/dL). Ces améliorations métaboliques se traduisent aussi par une baisse du taux de glucose moyen et de la variabilité glycémique ainsi que de l'HbA_{1c} lorsque la durée de l'étude a été suffisante. Cette amélioration du contrôle métabolique qui va de pair avec une satisfaction accrue des patients et de leurs proches marquée surtout par une réduction de l'anxiété et de la charge mentale liée au diabète, pourrait faire de la BF dans un avenir proche, le traitement de référence du diabète de type 1.

2. À qui proposer une boucle fermée en 2020 ?

Avec les résultats des études cliniques ambulatoires évaluant la boucle fermée (BF) chez les adultes, les adolescents et les enfants présentant un diabète, on touche du doigt la formidable révolution du pancréas artificiel pour automatiser le traitement du diabète de type 1 et transformer la vie des patients. Cette expérience clinique amène les preuves de l'efficacité métabolique et de l'amélioration de la qualité de vie des patients avec la BF (voir chapitre 1). Ces données des études de « vraie vie » mais aussi l'expérience acquise par les investigateurs permettent à la SFD de proposer des indications pour la BF en 2020. Dans les années à venir ces indications vont, à l'évidence, évoluer compte tenu des grandes études actuellement en cours (voir chapitres 1 et 6).

L'expérience des experts dans les technologies avancées du diabète montre aussi que l'attitude des soignants a un rôle crucial dans l'adoption des nouvelles technologies par les patients de tous âges. Les soignants doivent en effet faciliter l'accès à la boucle fermée à tous ceux qui le souhaitent (adultes, enfants/parents), en étant très attentifs au caractère réaliste de leurs attentes et aux prérequis qui conditionnent son efficacité.

2.1. Les indications de la BF chez le patient diabétique adulte

2.1.1. Les prérequis

Les situations où la BF a déjà été évaluée amènent à tenir compte d'un certain nombre de critères pour proposer une BF à un patient diabétique adulte et le préparer au changement apporté par cette innovation thérapeutique :

- **Le type de diabète** : Le prérequis est actuellement le diabète de type 1 (DT1) dans la mesure où les études ambulatoires ont pour l'instant été exclusivement menées chez des patients avec DT1.
- **L'âge du patient** : Les études publiées ont été conduites chez des patients adultes jusqu'à l'âge de 71 ans mais une étude cependant [17] n'avait pas fixé de critère d'âge maximal pour l'inclusion des patients. En fait, la condition d'âge est d'abord liée à la capacité du patient à gérer les différents composants de la boucle fermée et à réagir en cas de problème. Néanmoins l'implication d'aidants familiaux peut permettre

d'élargir l'accès de la BF à des patients qui ne seraient pas totalement autonomes dans son utilisation.

– **L'ancienneté du diabète** : La durée d'évolution du diabète et de traitement par insuline des patients inclus dans les études est de 6 à 12 mois minimum.

– **Le mode de traitement insulinaire en cours** : À l'exception de quelques essais en cours ou très récents, la quasi-totalité des études ambulatoires ont été réalisées chez des patients présentant un DT1 et ayant une expérience du traitement par pompe à insuline d'au moins 6 mois. La maîtrise des dispositifs de pompe et de capteurs est indispensable puisqu'ils sont des composants de la BF et nécessitent des connaissances techniques spécifiques. Cette période d'apprentissage peut être courte, de 2 à 8 semaines par exemple comme dans l'étude princeps du système Control IQ [17], qui a d'ailleurs inclus des patients adultes et adolescents naïfs de pompe ou capteurs.

– **L'attente et la motivation du patient, son engagement à respecter les bonnes pratiques et le parcours de soin spécifique** : Outre une optimisation de leur équilibre métabolique, les patients attendent des évolutions thérapeutiques une amélioration de leur qualité de vie : bien-être, qualité du sommeil, diminution de l'anxiété liée notamment à la crainte des hypoglycémies, diminution de la charge mentale liée à l'adaptation pluriquotidienne du traitement insulinaire. Par définition, les études ont inclus des patients volontaires pour tester ces nouveaux systèmes. De la même façon, la motivation des patients est primordiale pour la réussite de la BF. Une information précise des patients, l'exploration de leurs attentes et représentations, en amont de la mise en place d'un dispositif de BF sont indispensables pour un choix éclairé et leur adhésion au long cours. Les contraintes à accepter par les patients concernent à la fois la gestion technique et le port du matériel mais aussi l'adhésion aux bonnes pratiques d'utilisation du système hybride : renseignement des repas, réponses aux alertes. La prescription de la BF sera donc conditionnée, après un temps suffisant d'information (voir chapitre 4.2), à l'engagement du patient à respecter les bonnes pratiques et les parcours d'éducation et de soin spécifiques. C'est l'intérêt aussi pour le patient de la recommandation d'une période d'essai de 3 mois (voir chapitre 3).

– **La gestion de la dose d'insuline du repas et la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle** : Les systèmes de BF, déjà ou prochainement disponibles, nécessitent tous que le patient annonce son repas et estime son apport glucidique. Les algorithmes actuellement disponibles sont moins performants en cas d'absence d'annonce des repas ou de sur- ou sous-estimation des glucides ingérés. Néanmoins, les études suggèrent que, par rapport à une boucle ouverte, les algorithmes de boucle fermée tendent à diminuer le risque d'hypoglycémie en cas de surestimation des apports glucidiques, et à limiter la durée et la sévérité des hyperglycémies en cas de sous-estimation du repas ou d'omission du bolus [67-71]. La plupart des systèmes requièrent de renseigner la teneur glucidique du repas en grammes (systèmes 670G Medtronic, Tandem Control IQ, Omnipod Horizon). Le système Diabeloop DBLG1 permet de renseigner les apports de glucides soit de façon quantitative, soit de façon semi-quantitative (repas petit/normal/gros).

– **Le niveau d'HbA_{1c}** : Les premières études ont montré une efficacité de la BF chez des patients très sélectionnés avec des niveaux d'HbA_{1c} peu élevés. En pratique, cela ne concerne qu'une faible partie de la population puisque seulement 21 % des adultes DT1 en Europe sont dans l'objectif recommandé pour l'HbA_{1c} (étude SAGE, [72]). Les études plus récentes publiées en 2019, menées en vie réelle, ont inclus des patients présentant des niveaux d'HbA_{1c} plus variés : à l'inclusion dans l'étude Diabeloop SP7 [15], les patients avaient une HbA_{1c} entre 5,7 et 9,6 %, et dans l'étude princeps Control IQ [17] une HbA_{1c} entre 5,4 et 10,6 %. Il n'y avait d'ailleurs aucune restriction concernant le taux d'HbA_{1c} à l'inclusion dans cette dernière étude. Le niveau d'HbA_{1c} apparaît donc comme un support éventuel à la proposition de BF mais ne constitue pas un prérequis.

– **Les hypoglycémies** : Les études (voir chapitre 1) montrent que la BF réduit significativement le temps passé en hypoglycémie. Des études avec différents systèmes, sont en cours chez des patients à haut risque hypoglycémique en raison d'hypoglycémies non ressenties ou d'antécédent d'hypoglycémie sévère (voir le paragraphe 3.2).

Au total, cette revue des situations où la BF a déjà été évaluée, amène le groupe de travail à **préconiser les prérequis suivants avant de proposer la BF** :

- Patient adulte présentant un DT1 depuis au moins 6 mois,
- Formé en éducation thérapeutique et au comptage des glucides,
- Ayant une bonne maîtrise des dispositifs de pompe à insuline et de mesure continue du glucose grâce à une période initiale de 15 jours d'utilisation de la pompe suivie d'une période de 15 jours au moins de boucle ouverte avec MCG (les deux dispositifs fonctionnant de façon indépendante),
- Et s'engageant à respecter un parcours de soin spécifique.

2.1.2. Les recommandations en 2020

Chez le patient adulte réunissant ces prérequis, les recommandations pour poser une indication de BF en 2020 sont les suivantes :

Objectifs métaboliques (HbA_{1c}, temps dans la cible, temps en hypoglycémie, temps en hyperglycémie) des recommandations [4,73,74] non atteints
et/ou
Qualité de vie altérée (par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou par la charge mentale du diabète)

2.1.3. Les perspectives d'évolution de ces indications dans les années à venir

Ces indications de la BF chez le patient adulte devraient évoluer en fonction des résultats de grandes études en cours (voir chapitres 1 et 6). Pour exemple, il n'existe pas encore de validation pour les diabètes autres que le diabète

de type 1 mais ce critère pourrait changer avec les études incluant des patients diabétiques de type 2 dont les résultats sont attendus prochainement (voir chapitre 6). Par ailleurs, la question des autres diabètes insulino-prives, notamment après pancréatectomie et pancréatopathie, reste ouverte car les caractéristiques de ces types de diabète nécessitent une adaptation des algorithmes et leur validation clinique. Il sera également intéressant, à l'avenir, d'évaluer la mise en place de la BF dès le diagnostic du diabète. L'étude CLOuD en cours [75] a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la BF dès le diagnostic du diabète pour préserver la fonction cellulaire β , et donc maintenir d'emblée un équilibre glycémique optimal et limiter le risque d'hypoglycémie. Une longue expérience de la pompe n'est pas indispensable pour l'introduction d'une BF. La valeur ajoutée de la boucle fermée pourrait convaincre un certain nombre de patients DT1, sous injections multiples et jusqu'alors réticents, à franchir le pas de la pompe. Des études sont en cours évaluant l'intérêt de la BF chez des patients traités par multi-injections et naïfs de traitement par pompe. L'optimisation des algorithmes vers une boucle totalement fermée est un des enjeux pour permettre d'élargir les indications aux patients pour lesquels l'annonce des repas et le comptage des glucides sont une difficulté, et pour améliorer encore la qualité de vie.

2.2. Les indications de la BF chez les enfants et les adolescents porteurs d'un diabète de type 1

2.2.1. Une indication prioritaire et urgente de la boucle fermée

Le DT1 est en progression constante dans le monde et atteint des enfants de plus en plus jeunes [76,77]. Les objectifs glycémiques sont le plus souvent non atteints avec un équilibre du diabète insuffisant chez les enfants et catastrophique chez les adolescents [2]. Le risque de complications à long terme est accru. Ainsi la survenue d'un DT1 avant l'âge de 10 ans entraîne une perte de 17,7 années de vie chez les femmes et de 14,2 chez les hommes, et un risque 30 fois plus élevé de maladies coronariennes ou d'infarctus du myocarde à l'âge jeune adulte et, 60 et 90 fois pour les femmes – indépendamment de la durée du diabète [78].

Le diabète de l'enfant est instable comme en témoigne la variabilité des besoins en insuline en BF [5] ; le risque hypoglycémique est donc élevé avec pour conséquence une peur des hypoglycémies chez les parents [79]. Il existe un risque cérébral des hypoglycémies, mais aussi de l'hyperglycémie chronique et de la variabilité glycémique [80,81]. Le meilleur traitement actuel par pompe à insuline couplée à la MCG avec arrêt avant hypoglycémie (PLGS) peut réduire les hypoglycémies chez l'enfant DT1 mais n'améliore pas l'HbA_{1c}.

Sur le plan psychosocial, le DT1 est un véritable fardeau pour l'enfant comme pour ses parents [82], à l'origine de conséquences psychologiques chez l'enfant et de burn-out parental [42,79,83], comme dans la fratrie. Il engendre par ailleurs une dépendance de l'enfant à l'adulte, qui devient problématique quand l'enfant grandit, en particulier à l'adolescence. Ainsi, en raison du contrôle sous-optimal obtenu par la grande

majorité des enfants et adolescents atteints de DT1 et des conséquences rapportées ci-dessus, les patients pédiatriques très vulnérables sont candidats pour bénéficier au plus vite des bénéfices des grandes avancées des systèmes automatisés d'administration d'insuline (voir chapitre 1). Le premier système de BFH approuvé par la FDA aux USA l'est déjà chez les enfants à partir de l'âge de 7 ans depuis juin 2018.

2.2.2. Les prérequis

À partir des études publiées jusqu'à ce jour (voir chapitre 1), les prérequis pour proposer une BF chez un enfant ou un adolescent sont les suivants :

- DT1
- Âge de l'enfant : 6-18 ans
- Traitement du DT1 : pompe à insuline depuis 6 mois (dans les études). Ce délai peut être raccourci quand l'évaluation médicale indique la maîtrise de la pompe par l'enfant et ses parents.
- Formations nécessaires : comptage des glucides $\pm$ pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle (quantitative ou semi-quantitative selon le choix du dispositif), mesure continue du glucose en temps réel.
- Information éclairée, accord et choix du patient et des parents, et leurs engagements à respecter les bonnes pratiques des dispositifs du système de BF hybride, y compris engagement à toutes les formations initiales et au suivi.

2.2.3. Les indications chez les enfants et les adolescents en 2020

Ces indications de la BF reposent sur :

- Les conditions de prérequis réunies
- Et des objectifs des recommandations non atteints [4,84] malgré une prise en charge optimale de l'enfant DT1
 - Métaboliques : hypoglycémies et/ou hyperglycémies et/ou variabilité glycémique et/ou HbA_{1c} (tableau IV)
 - et/ou besoin-demande d'amélioration de la qualité de vie de l'enfant et des parents, incluant les conséquences du DT1 sur l'insertion sociale des jeunes (mode de garde petite enfance, scolarité, études) et professionnelle des parents (interruption d'emploi ou réduction du travail d'un parent)
- Période d'essai de 3 mois comme chez l'adulte (chapitre 3)
- Les recommandations sont synthétisées dans le tableau V

Tableau IV. Objectifs thérapeutiques chez les enfants et adolescents DT1 selon les recommandations des sociétés savantes internationales.

– ISPAD 2018 [84] : HbA _{1c} < 7 % chez les patients ayant accès à des soins complets
– International consensus on TIR [4] : TIR (Time In Range) 70-180 mg/dL > 70 %, TBR (Time Below Range) < 70 mg/dL < 4 %, GV (Glycemic Variability) < 36 %

2.2.4. Perspectives pour les indications en pédiatrie

Les indications pédiatriques de la BF vont être très rapidement élargies au vu des études en cours dont certaines vont aboutir à des résultats dès 2020 (voir chapitre 1).

- Elles vont pouvoir concerner :
- Le très jeune enfant DT1 (âgé de 1 à 6 ans) ;
 - Notons que le diabète néonatal actuellement traité par pompe et MCG sera une indication majeure de la BF en utilisant l’insuline diluée déjà évaluée favorablement dans un RCT [38] ;
 - Les patients pédiatriques DT1 traités par multi-injections [17,45,47] ;
 - Les patients pédiatriques DT1 au diagnostic du diabète [75] ;
 - D’autres systèmes comme l’Omnipod HCL en cours d’études chez des enfants [50].

Tableau V. Synthèse des recommandations à l’utilisation de la boucle fermée en pédiatrie en 2020.

Prérequis	
Type de diabète	Diabète de type 1
Âge	6 à 18 ans
Traitement	Pompe à insuline
Formation	Comptage des glucides
Engagement	Du patient et de ses parents après information éclairée et leur choix après un essai de 3 mois du système
Critères	
Objectifs ISPAD et consensus international métaboliques et/ou de qualité de vie non atteints	

2.3. Précautions d’emploi et éléments de vigilance

La boucle fermée hybride représente actuellement le traitement le plus abouti du diabète de type 1 et la position du groupe d’experts est de pouvoir le proposer à tous les patients DT1, adultes et enfants, qui vont en tirer bénéfice. Il existe cependant des précautions d’emploi comme pour toute insulinothérapie intensifiée mais également des points de vigilance pour lesquels le rapport bénéfices/risques de la BF doit être évalué [85] et discuté à l’issue de la période d’essai (voir chapitres 3 et 4).

Précautions d’emploi

Des valeurs très élevées d’HbA_{1c} (> 10 %) doivent faire prendre en considération les risques (rétinopathie, neuropathie) liés à une normalisation glycémique rapide.

Éléments de vigilance sur un éventuel mésusage :

- En cas de refus par le patient de certaines contraintes liées à la BF, comme par exemple la nécessité, avec certains dispositifs, de réaliser des glycémies capillaires de calibration
- En cas de mauvaise acceptation du port de dispositifs externes, pompe et capteur, chez les patients préalablement sous injections
- En cas d’observance antérieure insuffisante du suivi et du traitement du diabète

2.4. Les populations particulières

2.4.1. La grossesse

La cible glycémique visée pendant la grossesse est comprise entre 60 et 140 mg/dL, très exigeante et difficile à atteindre, avec un risque d’hypoglycémies élevé. L’équipe de Cambridge a réalisé un essai randomisé en cross-over portant sur 14 femmes diabétiques de type 1 enceintes, au cours duquel la boucle fermée (uniquement la nuit) était comparée à la pompe avec capteur sur deux périodes de 4 semaines. Le temps dans la cible la nuit était de 74,7 % pendant la période boucle fermée, contre 59,5 % pendant la période boucle ouverte, sans majoration des hypoglycémies [86]. La même équipe a étudié, selon le même schéma d’étude, la boucle fermée, cette fois jour et nuit, chez 16 femmes diabétiques de type 1 enceintes. Il n’y a pas dans cette étude de différence en ce qui concerne le temps dans la cible, mais le temps passé en hypoglycémie est réduit avec la boucle fermée, notamment pour les hypoglycémies nocturnes [87]. Une extension de l’étude jusqu’à l’accouchement a été proposée et acceptée par 14 femmes. L’adaptation de l’algorithme a été particulièrement efficace pendant l’accouchement, sans hypoglycémies malgré une diminution intense et rapide des besoins en insuline. Il faut cependant attendre les résultats des études plus puissantes pour mieux cerner l’apport de la BF pendant la grossesse. Actuellement, chez une patiente déjà traitée par boucle fermée qui débiterait une grossesse, la poursuite de la boucle fermée est laissée à l’appréciation du diabétologue.

2.4.2. Le haut risque hypoglycémique et le diabète instable

L’intérêt de la BF par rapport à un traitement par pompe et MCG a été montré chez des patients adultes à risque élevé d’hypoglycémie dans une étude récente [88], où la BF a permis de réduire le temps en hypoglycémie tout en augmentant le temps dans la cible glycémique sans détériorer la moyenne glycémique. L’étude Diabeloop DBLHU a comparé une BF à un système avec arrêt prédictif avant hypoglycémie chez des patients à haut risque d’hypoglycémie. En montrant une augmentation du temps dans la cible 70-180 mg/dL (73,3 ± 1,7 % vs 43,5 ± 1,7 %) et une réduction du temps passé en hypoglycémie (0,9 ± 0,4 % vs 3,7 ± 0,4 %), elle a permis la demande d’un marquage CE, en bonne voie d’obtention, dans l’indication du diabète instable [89]. D’autres études similaires sont en cours ou en projet (Control IQ, 670G). Les patients présentant des hypoglycémies sévères ou ne ressentant plus les symptômes d’hypoglycémies bénéficient actuellement de l’apport de la mesure continue du glucose avec la fonction arrêt prédictif avant hypoglycémie, mais cette fonction ne permet pas de réduire les hyperglycémies. La capacité de la BF à contrôler l’hyperglycémie pourrait donc largement bénéficier aux patients présentant un diabète instable et constituer une alternative à la greffe d’îlots de Langerhans ou de pancréas. En l’absence actuelle de définition normative, nous considérons ici le diabète instable comme la traduction d’une variabilité glycémique irréductible aboutissant à des conséquences cliniques et métaboliques invalidantes (dont des hypoglycémies

sévères itératives), altérant la qualité de vie, conduisant à des recours aux soins coûteux et fréquents y compris en hospitalisation. Ces patients présentent habituellement une grande variabilité inter-journalière non prévisible dans leurs besoins insuliniques et la gestion automatisée de l'insuline prend ici tout son intérêt, comme ce qui a pu être démontré chez les enfants [5]. Les données actuellement disponibles vont dans le sens d'un bénéfice supplémentaire des systèmes de boucle fermée chez les patients présentant un diabète instable ou des hypoglycémies non ressenties ou sévères ; la mise en place de ces dispositifs chez ces patients devra être accompagnée d'une surveillance étroite, en particulier lors de la phase initiale. Cette surveillance pourrait se faire par l'intermédiaire de la télésurveillance, pour permettre une adaptation rapide et pertinente des paramètres.

2.4.3. Le patient sportif

La pratique d'une activité physique (AP) régulière par un patient sportif atteint de DT1 ne figure pas encore dans la liste des indications au passage à la BF et la pratique d'une AP reste un défi pour les systèmes de gestion automatique de délivrance d'insuline actuels. Pourtant un certain nombre de travaux publiés ou à venir, laissent envisager que les choses pourraient changer. La pratique d'une AP s'accompagne souvent de variations glycémiques importantes. Lorsqu'il s'agit d'une AP aérobie (jogging, vélo...), le risque hypoglycémique est accru en raison de l'intervention de plusieurs facteurs : action persistante de l'insuline « on board », augmentation de l'insulino-sensibilité, accélération de la résorption d'insuline au site d'infusion et moins bonne détection des hypoglycémies du fait d'une moindre performance de la MCG [90]. Dans la perspective d'une utilisation à large échelle des systèmes de BF, il paraît indispensable d'améliorer les performances des dispositifs en réduisant le risque hypoglycémique, afin de permettre aux patients qui en seraient équipés de pratiquer une AP dans des conditions de sécurité. Actuellement tous les systèmes mono-hormonaux commercialisés ou en voie de l'être, gèrent l'AP en augmentant la cible glycémique avant l'AP (140 à 180 mg/dL selon les dispositifs) et en réduisant l'insuline active en début d'exercice physique, ce qui implique que l'AP ait été anticipée. Si ce n'est pas le cas, la consommation de glucides pour faire remonter le niveau glycémique reste alors la seule option possible. La durée ou la fin de l'AP devra aussi être renseignée afin de permettre aux algorithmes de gérer la phase post-activité caractérisée par une sensibilité à l'insuline accrue. Si certains systèmes donnent le choix du type d'exercice et de son intensité, les autres proposent par défaut une adaptation insulinaire basée sur un exercice aérobie à tendance hypoglycémiant (le type d'exercice le plus fréquent). Lorsque le système de BF prédit la survenue d'une hypoglycémie, le patient pourra l'éviter en ingérant une certaine quantité de glucides qu'il aura soit lui-même déterminée soit qui aura été déterminée par le système, si celui-ci dispose d'une telle fonctionnalité. La quasi-totalité des systèmes disponibles ou en développement aujourd'hui intègrent des expérimentations avec l'AP mais leur comparaison s'avère extrêmement difficile, du fait d'une grande hétérogénéité dans les protocoles d'étude concernant

en particulier la population de l'étude, le comparateur, l'algorithme utilisé, l'annonce préalable ou non de l'activité, la prise de glucides programmée ou non et enfin les modalités de réalisation de l'AP (type, intensité, durée, fréquence et horaire). Ces études ont intégré pour la plupart une ou deux séances d'activité aérobie, d'intensité modérée, en période post-absorptive [62,63,91-94]. De façon générale, il apparaît que la régulation automatique de l'insuline apporte un contrôle glycémique identique ou meilleur pendant l'AP avec des apports glucidiques comparables, mais que le contrôle glycémique serait meilleur pendant la période suivant l'activité, et en particulier pendant la nuit suivante [16,62,64]. S'il n'existe pas à ce jour d'étude chez les patients sportifs (≥ 3 séances/semaine) en vie réelle, les données publiées ne fournissent à l'inverse aucun argument pour limiter la prescription d'une BF chez eux.

Certains prérequis sont toutefois nécessaires pour l'usage de la BF en cas de pratique sportive :

- Laisser travailler l'algorithme, ce qui va signifier, pour les patients ayant déjà un bon contrôle glycémique, d'accepter une remontée de la cible et possiblement de la glycémie moyenne.
- Port du système de BF pendant l'AP (pompe +/- terminal) ; toutefois, en cas de retrait du système de BF pendant l'AP, il sera quand même possible pour le patient de bénéficier de la régulation dans les heures qui suivront l'AP. Enfin, en cas d'AP répétée régulièrement, voire quotidienne, il pourra alors être judicieux d'orienter le choix du patient vers un dispositif dont les paramètres seraient personnalisables.

Au total et au vu de la littérature, les systèmes en boucle fermée pourraient être proposés en 2020 aux patients ayant un diabète de type 1, selon les indications proposées ici chez les adultes et les enfants. La motivation et la capacité des patients à porter et utiliser les dispositifs sont déterminants pour l'efficacité des systèmes de BF de même qu'une prise en charge spécifique et structurée (voir chapitre 3).

La position du groupe de travail est d'indiquer la BF dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal (HbA_{1c} et/ou temps dans la cible non à l'objectif, hypoglycémies fréquentes) malgré un traitement optimisé par pompe SC et mesure en continu du glucose et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée. Au-delà des situations où la boucle fermée a déjà été évaluée, son utilisation dans les cas particuliers de la découverte du diabète, la grossesse ou le diabète instable est en cours de validation.

Conclusion

Les systèmes en boucle fermée font entrer en 2020 la thérapeutique du diabète de type 1 dans une nouvelle ère. Les avancées déjà importantes obtenues avec la pompe à insuline associée aux capteurs de mesure continue du glucose sont démultipliées par l'algorithme de contrôle. Grâce à la BF, les patients peuvent être à la fois mieux équilibrés, soulagés, libérés et plus autonomes dans leur gestion du traitement et de leur vie. Les patients les plus vulnérables comme les enfants et adolescents DT1 doivent en bénéficier au plus vite.

Les indications ne sont plus celles d'un simple dispositif comme la pompe ou la mesure continue où les prises de décision pluriquotidiennes par le patient/parent sur les doses d'insuline restent une limite à l'efficacité du traitement. Avec la BF, il ne s'agit pas d'un nouveau dispositif, mais d'un nouveau traitement dont l'innovation majeure est l'automatisation de la délivrance d'insuline, qui optimise l'ajustement des doses et permettra enfin d'atteindre les objectifs thérapeutiques non atteints pour un grand nombre de patients DT1. La communauté scientifique des diabétologues, avec les preuves solides rassemblées, a la volonté par sa prise de position sur les indications, de donner leur chance aux patients DT1 d'atteindre ces objectifs grâce à la boucle fermée et de bénéficier d'une meilleure santé et d'une meilleure qualité de vie.

3. Comment initier une boucle fermée en 2020 ?

L'initiation repose sur une organisation des soins adaptée, qui n'est pas l'apanage d'un statut hospitalier ou libéral mais d'équipes multi-professionnelles expérimentées, et sur la mise en place d'un environnement garantissant la sécurité du traitement. L'initiation passe par une phase d'essai de 3 mois.

3.1. Organisation actuelle de l'accès au traitement par pompe à insuline couplée à la mesure continue du glucose

Depuis 2000, date d'inscription des pompes à insuline au Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires et Sociales (TIPS) suivie de la révision de la Liste des Prestations et Produits Remboursables (LPPR), les modalités de prise en charge et l'organisation des soins autour de l'initiation et du suivi de la pompe à insuline sont définies très précisément au sein d'un cahier des charges complet [95-97]. La répartition des tâches attenantes à la mise sous pompe est ainsi clairement répartie entre les quatre acteurs investis autour du patient dans l'équipement par pompe à insuline : le diabétologue traitant, le centre initiateur, le prestataire de santé à domicile (PSAD) et le fabricant de dispositifs. Les textes régissant la mise en place et le remboursement des dispositifs de mesure continue du glucose en 2018 ont défini une organisation des soins basée sur une répartition des tâches entre ces quatre intervenants [98]. Dans ce cadre réglementaire, la mise sous pompe et/ou capteur est sous la responsabilité du centre initiateur de pompe. Le centre initiateur de pompe doit s'appuyer sur une équipe pluri-professionnelle formée à la prise en charge intensive du diabète, à l'éducation thérapeutique du patient et au traitement par pompe à insuline. Cette équipe pluri-professionnelle doit être composée au minimum de 2 médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie ou d'un pédiatre expérimenté en diabétologie lorsqu'il s'agit d'un centre pédiatrique ; d'une infirmière et d'une diététicienne et doit être en mesure d'assurer une astreinte 24h/24 et 7j/7 et l'accueil des urgences. Les rôles du centre initiateur sont multiples :

- Étudier et confirmer l'indication de mise sous pompe proposée par le diabétologue traitant ;

- Initier le traitement par pompe à insuline ;
- Former le patient et son entourage à la gestion et à l'utilisation de la pompe à insuline ;
- Réévaluer de façon annuelle la pertinence du traitement ;
- Mettre en place la formation des acteurs.

Cette organisation a accompagné la montée en charge du traitement par pompe à insuline de façon générale et celle de la pompe MiniMed 640G couplée à un capteur de mesure continue du glucose plus récemment. Le développement de la mise à disposition des systèmes d'administration automatisée de l'insuline en boucle fermée peut s'appuyer sur la base de ces éléments.

3.2. Proposition d'organisation de l'accès au traitement par système d'administration automatisée de l'insuline en boucle fermée chez les adultes et les enfants porteurs d'un diabète de type 1

Les dispositifs de boucle fermée (BF) associent une pompe à perfusion d'insuline sous cutanée, un capteur de mesure continue du glucose et un algorithme de contrôle de la perfusion d'insuline. Dans la continuité des organisations de soins actuelles, la prise en charge de l'initiation et du suivi du traitement par boucle fermée devra être réalisée par une équipe pluri-professionnelle au sens large du terme associant médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie ou pédiatre expérimenté en diabétologie, infirmier(e)s (IDE) et diététicien(ne)s expérimentés en diabétologie, centre initiateur de pompe, PSAD et fabricants de dispositifs. Cette organisation concerne l'ensemble des diabétologues, hospitaliers et libéraux, qui souhaitent accompagner leurs patients dans cette évolution et évoluer eux-mêmes dans leur pratique. Pour participer à la mise en place et au suivi du traitement par boucle fermée, le cahier des charges comporte, au-delà des connaissances et compétences pour la gestion de ce traitement, une mise en place structurée et organisée, un accompagnement du patient et une capacité de réponse aux situations d'urgence. La notion de centre initiateur repose sur la possibilité de déployer une équipe multi-professionnelle formée à l'éducation thérapeutique (minimum niveau 1) (médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie ou pédiatre expérimenté en diabétologie, IDE d'éducation, diététicien(ne)s avec au minimum deux médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie ou pédiatre(s) expérimenté(s) en diabétologie formés à la boucle fermée et en mesure d'assurer une astreinte médicale 24h/24 et 7j/7. Cette notion de centre initiateur peut s'appliquer aussi bien à des équipes hospitalières qu'à des équipes libérales ou des organisations public/privé, éventuellement multi-sites coordonnées et structurées, sous couvert du respect des critères mentionnés ci-dessus, et doit prendre en compte les spécificités et organisations régionales. Ces organisations doivent permettre une accessibilité au traitement pour les patients sur l'ensemble du territoire.

Les centres initiateurs et les PSAD impliqués dans la mise en place du système de boucle fermée devront être formés et certifiés par les fabricants de dispositifs de boucle fermée. Une validation de la compétence pour l'utilisation de chaque

dispositif devra être obtenue pour chaque acteur, garantissant ainsi leur niveau de formation au dispositif et leur capacité à assurer un suivi optimal des patients sous ce dispositif.

Cette compétence technique à l'utilisation d'un ou de plusieurs dispositifs de boucle fermée n'est qu'une partie des prérequis attendus des acteurs pour qu'ils garantissent un suivi optimal des patients. En fonction des conditions d'exercice, isolé, en équipe ou en réseau, deux niveaux de labellisation sont retenus comme pertinents tant au niveau médical que médico-économique, prenant en compte les éléments détaillés ci-dessous.

Une labellisation de centre de suivi de la BF autorisera les médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie et les pédiatres expérimentés en diabétologie à :

- Poser l'indication de boucle fermée ;
- Assurer le suivi du patient sous boucle fermée au-delà de la période d'initiation ;
- Renouveler la prescription des patients équipés d'une boucle fermée.

La labellisation de centre de suivi pour un dispositif de BF donné sera attribuée à tout médecin comme défini ci-dessous :

- Ayant suivi la formation du fabricant du dispositif de boucle fermée ;
- Assurant le suivi d'un nombre suffisant de patients sous pompe (cf ci-dessous) ;
- Prévoyant le suivi d'un nombre suffisant de patients sous boucle fermée au terme de la 1^{re} année de fonctionnement (cf ci-dessous) ;
- Justifiant d'une formation continue au dispositif (formation annuelle) ;
- Travaillant en partenariat avec une équipe multi-professionnelle labellisée de centre initiateur auquel il pourra avoir recours en cas de besoin d'avis d'expert (accès à une RCP d'accréditation de validation d'indication ou de recours) ou pour l'accès à une astreinte 24h/24.

Une labellisation de centre initiateur de la BF autorisera les équipes multi-professionnelles hospitalières, libérales ou mixtes, composées d'au moins deux médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie ou pédiatre(s) expérimenté(s) en diabétologie (PED), une infirmière et une diététicienne expérimentées en diabétologie, formées à l'éducation thérapeutique, et disposant d'un **socle de compétences** techniques, éducatives, de vigilance et d'évaluation pour :

- Valider l'indication de boucle fermée ;
- Accompagner le patient dans le choix du dispositif de boucle fermée le plus adapté à ses besoins ;
- Initier le traitement par boucle fermée ;
- Assurer la formation technique initiale du patient et de son entourage en collaboration avec le PSAD ;
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient à la gestion de son diabète avec un dispositif de boucle fermée (comptage des glucides, resucrage, gestion des situations d'urgence...) ;
- Initier la télésurveillance du patient pour la période initiale ;
- Assurer la réévaluation précoce du patient après mise sous boucle fermée et le suivi initial de 3 mois. Ce suivi permettra de s'assurer de l'acquisition des compétences nécessaires à la gestion du dispositif, d'affiner le paramétrage du dispositif

pour garantir un équilibre glycémique optimal, de compléter l'éducation thérapeutique du patient et enfin de s'assurer de l'absence d'exposition du patient à un risque accru lié à l'utilisation du dispositif et du bénéfice acquis, validant la poursuite du mode de traitement. La réévaluation rapprochée et répétée dans les premières semaines post-équipement est un élément fondamental pour la réussite et la sécurité du traitement ;

- Réévaluer l'indication de boucle fermée sur sollicitation du médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie ou PED labellisé du centre de suivi ;
- Contribuer, en collaboration avec les fabricants de dispositifs de boucle fermée, à la formation des acteurs (médecins, paramédicaux, PSAD) ;
- Donner un avis d'expert en cas de persistance d'un déséquilibre glycémique malgré le traitement par boucle fermée, en privilégiant l'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de type télé-expertise : un médecin de centre de suivi devra solliciter un tel avis en cas d'HbA_{1c} estimée, persistant $\geq 8\%$, 6 mois après la mise sous boucle fermée et/ou en cas d'accident métabolique aigu évitable (hypoglycémie sévère ou acidocétose) et ou en cas de sous-utilisation du système par le patient ;
- Assumer la responsabilité du traitement par boucle fermée au cours du premier trimestre et la transférer ensuite au centre de suivi.

La labellisation de centre d'initiation concerne les équipes multi-professionnelles dont les compétences permettent d'assurer les missions de formation initiale technique et à la gestion du traitement, de vigilance dans le suivi rapproché à court et moyen terme, d'évaluation, et de recours pour les praticiens de centre de suivi, notamment pour les RCP et l'astreinte 24h/24.

La labellisation de centre initiateur, pour un dispositif de boucle fermée donné, sera attribuée à toute équipe multi-professionnelle hospitalière, libérale ou mixte, composée d'au moins deux médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie, ou d'au moins un pédiatre expérimenté en diabétologie s'il s'agit d'un centre pédiatrique, d'une infirmière et d'une diététicienne expérimentées en diabétologie, formés à l'éducation thérapeutique,

- Ayant suivi et validé la formation du fabricant du dispositif de BF ;
- Disposant d'une formation à l'éducation thérapeutique de niveau 1 ;
- Assurant le suivi d'un nombre suffisant de patients sous pompe (cf ci-dessous) ;
- Prévoyant l'initiation d'un nombre suffisant de patients sous BF au terme de la 1^{re} année de fonctionnement ;
- Justifiant d'une formation continue annuelle au système de BF ;
- Pouvant développer une prise en charge pluri-professionnelle lors de l'initiation du dispositif de BF au sein d'une équipe associant 2 médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie ou un pédiatre expérimenté en diabétologie, une IDE et une diététicienne formés au dispositif et formés à l'éducation thérapeutique ;
- Pouvant assurer (pour les services hospitaliers) ou participer (pour les diabétologues libéraux) à une astreinte 24h/24 et 7j/7

pour la gestion des situations d'urgence métaboliques, et pouvant accueillir les urgences liées à cette activité ;

- Organisant ou participant à des RCP de validation d'indication et de recours ;
- Pouvant initier et assurer une télésurveillance des patients sous BF pendant la période initiale d'initiation de 3 mois pour tous les patients ou au-delà des 3 mois pour les patients dont l'équilibre glycémique ou l'autonomisation sous BF le nécessiterait.

L'organisation des soins autour de l'initiation de la BF, en hospitalisation ou en ambulatoire, sera laissée à l'appréciation du centre labellisé centre initiateur sous couvert d'une pré-éducation du patient et d'une coordination rigoureuse entre les acteurs de soins de cette mise sous BF, et du recours le cas échéant au télé-monitoring. Des protocoles de coopération entre soignants peuvent être établis pour encadrer la prise en charge des patients et le rôle respectif du médecin et de l'infirmière. L'intervention d'infirmier(e)s de pratique avancée peut contribuer à l'organisation de cette prise en charge.

Les centres labellisés centres initiateurs maintiendront une collaboration rapprochée avec les fabricants de boucle fermée pour participer au sein d'études de recherche clinique à l'évaluation et à l'amélioration des dispositifs de boucle fermée. La SFD (Société Francophone du Diabète) est chargée de la définition et de l'actualisation des critères permettant la labellisation de centre initiateur et de centre de suivi. Elle procédera en concertation avec la Société Française d'Endocrinologie Pédiatrique (SFEDP)/l'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD) si besoin pour l'application aux centres pédiatriques. Elle propose une formation pour les praticiens des centres de suivi et pour les centres initiateurs. Le Conseil National Professionnel (CNP) intègre ces formations pour la formation continue des praticiens. Le groupe de travail souhaite la mise en place d'un processus d'agrément par les tutelles, qui garantisse à la fois la sécurité du traitement dans le respect des bonnes pratiques, et la souplesse de sa mise en œuvre.

En diabétologie pour adultes :

La labellisation de centre de suivi pour adultes pour un dispositif de BF donné sera attribuée à tout médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie

- Assurant au minimum le suivi de 20 patients ayant un DT1 sous pompe à insuline ;
- Assurant (ou prévoyant pour la première année de labellisation) un suivi au minimum de 5 patients ayant un DT1 sous BF par an.

La labellisation de centre d'initiation pour adultes concerne les équipes multi-professionnelles

- Assurant un suivi minimal de 80 patients ayant un DT1 sous pompe à insuline ;
- Assurant (ou prévoyant pour la première année de labellisation) un suivi minimal de 20 patients ayant un DT1 sous BF par an.

En pédiatrie :

L'initiation d'un traitement par boucle fermée devra être assurée au sein d'un centre hospitalier labellisé « **Centre d'initiation BF** » (Service d'endocrinologie pédiatrique ou de Pédiatrie), selon l'ensemble des missions et critères définis ci-dessus (*tableau VI*).

Tableau VI. Critères requis pour la labellisation d'un centre d'initiation ou de suivi du traitement par la boucle fermée chez l'adulte et l'enfant/l'adolescent DT1.

Critères	Centre d'initiation	Centre de suivi
Équipe minimale		
– Médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie	2	1
– Pédiatre expérimenté en diabétologie	1	1
– IDE expérience diabétologie et ETP	1	–
– Diététicien(ne) expérience diabétologie et ETP	1	–
Formation ETP niveau 1	✓	–
Formation technique BF validée par le fabricant	✓	✓
Activité minimale		
– Patients DT1 sous pompe (file active)	80	20
– Pédiatrie	75	35
– Initiation DT1 sous BF (par an, 1 ^{re} année)	20	5
– Pédiatrie	10	5
Formation continue annuelle au dispositif BF	✓	✓
Sécurité (astreintes et urgences)	✓	–
Organisation de RCP de validation et recours	✓	–
Participation à une RCP accréditante	–	✓
Organisation de la télésurveillance initiale	✓	–
Participation à la recherche clinique	✓	–

La définition des centres initiateurs et des centres de suivi BF proposée ici pour la pédiatrie repose sur l'important travail réalisé par la SFEDP et l'AJD dans le cadre de rédaction d'un livre blanc adressé au ministère en 2019 et qui déclinait les propositions d'organisation des soins aux enfants diabétiques. Cette organisation se base sur les recommandations internationales de l'ISPAD, sur une enquête récente portant sur les structures de soins aux enfants diabétiques en France, ainsi que sur le travail d'une Task force sur la définition de centre de ressources et de compétence en diabétologie pédiatrique (CRCDP) : coordonnateurs, de région, ou de relai. Toutes les missions et rôles des structures de chaque niveau étant définis très précisément dans ce texte (*tableau VII*). L'application à la BF, en cohérence avec ces travaux consensuels, fait ajouter une file active minimale d'enfants sous pompe et un engagement à un minimum annuel d'initiation et de suivi de boucle fermée dans ces structures pédiatriques.

Sur la base de ces données, il pourrait être proposé :

- **Une labellisation de centre de suivi pédiatrique BF** : aux centres de pédiatrie (file active de patients porteurs d'un diabète de type 1 suivis entre 50-150), ayant une file active d'au moins 35 enfants et adolescents sous pompe à insuline et assurant (ou prévoyant d'assurer la première année de labellisation) le suivi de 5 boucles fermées.

Tableau VII. Résumé des missions des centres initiateurs et des centres de suivi du traitement par la boucle fermée chez l'adulte et l'enfant/l'adolescent DT1.

Missions	Centre initiateur (équipe pluri-professionnelle adultes ou pédiatrie)	Centre de suivi (équipe pluri- professionnelle adultes ou pédiatrie ou spécialiste libéral pour adultes)
Poser l'indication de la BF	✓	✓
Valider l'indication de la BF	✓	
Accompagner le patient dans le choix du système de BF le plus adapté	✓	
Initier le traitement par BF	✓	
Assurer la formation initiale ETP (0-3 mois) du patient/ de son entourage *	✓	
Initier la télésurveillance du patient pour la période initiale (≤ 3 mois)	✓	
Assurer la réévaluation précoce du patient à 3 mois après mise sous BF	✓	
Assurer le suivi au quotidien du patient sous BF après la période probatoire de 3 mois	✓	✓
Rédiger la prescription	✓	✓ après 3 mois
Donner un avis d'expert en cas de persistance d'un déséquilibre glycémique malgré la BF (RCP de télé-expertise etc..)	✓	
Assurer la réévaluation annuelle	✓	
Réévaluer l'indication de la BF sur sollicitation du médecin spécialiste du centre de suivi	✓	
Assurer la formation des acteurs PDS	✓	y contribue
Assurer l'astreinte 24/7	✓ jusqu'à 3 mois	✓ après 3 mois
Assumer la responsabilité du traitement	✓ jusqu'à 3 mois	✓ après 3 mois
* Formation technique initiale et suivi en collaboration avec le PSAD		

– **Une labellisation de centre initiateur pédiatrique BF :** aux centres pédiatriques, répondant aux critères de CRCDP coordonnateurs tel que décrit dans le livre blanc (file active de patients DT1 suivis ≥ 150), qui ont une file active d'au moins 75 d'enfants et adolescents sous pompe à insuline et assurant (ou prévoyant pour la première année de labellisation) l'initiation minimale de 10 boucles fermées.

3.3. Rôle des prestataires de santé à domicile

Le rôle des prestataires de santé à domicile comporte la présentation et la fourniture du matériel à domicile, la contribution à la formation technique et l'astreinte technique [95-97]. Les prestataires de santé à domicile doivent être en mesure de présenter tous les dispositifs de BF prescrits par le diabétologue et/ou le centre initiateur, et assurer la formation technique correspondante du patient, à la demande du diabétologue et/ou du centre labellisé centre initiateur. Comme dans le cadre du traitement par pompe à insuline simple, ils doivent pouvoir intervenir, en cas de panne, au domicile

du patient et remplacer si nécessaire le matériel dans les 24 heures. La formation technique (initiale et continue) du patient, ainsi que l'astreinte technique, doivent être réalisées par un intervenant infirmier formé à l'insulinothérapie (formation validée par des experts cliniciens) et à la technique des systèmes automatisés de délivrance de l'insuline (formation validée par chacun des fabricants). Compte tenu des multiples changements de pratique avec la BF, la nécessaire cohérence des discours entre les soignants et équipes soignantes justifie qu'un/des responsable(s) des sociétés de prestation suive(nt) la formation SFD des professionnels de santé à la boucle fermée (voir chapitre 4.1). Les prestataires contribuent au suivi du patient en BF en veillant régulièrement aux bonnes pratiques du traitement par pompe et capteur qui conditionnent l'efficacité et la sécurité du système de boucle fermée. Ils vérifient périodiquement que le patient et le cas échéant son entourage maintiennent une bonne connaissance des différentes procédures d'urgence (conduite à tenir en cas d'urgence métabolique (cétose, hypoglycémie

sévère) et de la procédure d'astreinte, astreinte technique assurée par le PSAD et astreinte médicale assurée par le diabétologue et le centre. Les prestataires participent à la matériovigilance. Ces missions sont menées en lien étroit avec les centres initiateurs et de suivi de la BF.

4. Comment former à la boucle fermée en 2020 ?

4.1. La formation des professionnels de santé à la boucle fermée

Le **cahier des charges, socle de la formation des professionnels de santé à la boucle fermée**, permet d'abord de définir avec les représentants de la Société Francophone du Diabète qui organisera cette formation (chapitre 3), les enjeux et les objectifs de cette formation. D'autre part, il permet de formaliser les exigences auxquelles elle devra répondre, servir au cadrage de la formation, et décrire ses modalités d'exécution.

4.1.1. Les enjeux de la formation

Une condition de la réussite de cette innovation technologique chez nos patients adultes et enfants implique une formation spécifique, complète et structurée des PDS impliqués. L'arrivée des différents systèmes de BF hybrides et la demande de plus en plus pressante des patients d'en être équipés, font que les soignants sont en première ligne pour les informer, les former à leur utilisation et assurer leur suivi spécifique.

4.1.2. Les objectifs de la formation

Les objectifs de la formation des PDS sont de 2 types : les objectifs généraux visant à accompagner la mise en place de la BF chez chacun des patients susceptibles d'en bénéficier, et des objectifs spécifiques prenant en compte le type de centre et le type de prise en charge qui y sera assurée (chapitre 3). L'objectif final est l'autonomie du patient et sa réussite avec la BF (chapitre 4-2).

Les **objectifs généraux** de la formation des PDS à la BF sont nombreux :

- Les soignants devront en premier lieu comprendre en quoi l'arrivée de la BF va constituer **une véritable révolution** dans leur pratique clinique. Il leur faudra ainsi prendre la mesure de **l'ampleur des changements** que va impliquer la BF à tous les niveaux : chez les PDS, chez les patients, dans l'interaction entre PDS et patients, et dans les organisations des structures de soin amenées à les prendre en charge.
- Il s'agira aussi pour les PDS **de savoir évaluer la motivation** du patient à s'impliquer dans un traitement par BF, de **l'accompagner** dans la transition de la BO à la BF en l'aidant à exprimer ses représentations mais aussi ses attentes vis-à-vis de la BF. Ceci conditionnera **le choix** du système, partagé avec le patient.
- Il leur faudra également accompagner le patient dans **sa mise en place**, assurer les réglages du système (réglages

initiaux puis réglages de routine dans la pratique). Il est clair que la qualité de cet accompagnement sera un facteur clé dans l'adoption du dispositif de BF par les patients et devrait leur permettre d'acquérir **une nouvelle autonomie** à la fois vis-à-vis du dispositif de BF choisi, mais aussi et surtout dans leur vie avec le diabète.

– Enfin il conviendra que ces PDS soient en mesure d'accompagner les patients de façon personnalisée et que ceux-ci **utilisent le système de BF sur le long terme** afin de permettre une optimisation des résultats glycémiques, d'une part du fait de l'expérience acquise par le patient et l'équipe soignante, et d'autre part, du fait des possibilités d'auto-apprentissage permises par certains systèmes.

– Quant **aux objectifs spécifiques** de la formation des PDS, il s'agira **pour les soignants des centres initiateurs**, de maîtriser le passage à la BF de façon autonome afin d'être en mesure d'accompagner des patients et/ou d'autres PDS lors de la mise en place du traitement par la BF ou de son suivi ; et pour les **médecins des centres de suivi**, d'être en mesure de suivre des patients, désormais traités par BF.

4.1.3. Les prérequis

Les PDS désireux de suivre la formation devront au préalable avoir une bonne maîtrise, à la fois technique et médicale du traitement par pompe à insuline S/C et de la MCG avec alarmes/alertes, ainsi que du comptage des glucides.

Ils devront aussi être formés en éducation thérapeutique et proposer un programme d'ETP sur diabète, pompe et MCG avec alertes, et insulinothérapie fonctionnelle.

4.1.4. Le public auquel est destinée la formation

– **Tous les PDS des centres initiateurs** impliqués dans le traitement par BF et **tous les praticiens des centres de suivi** (voir chapitre 3 pour la caractérisation des centres), devant assurer le suivi des patients en BF, c'est-à-dire en pratique :

- Médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie,
- Pédiatres expérimenté(e)s en diabétologie,
- Infirmiers/infirmières et IDE de pratique avancée, et diététicien(ne)s expérimenté(e)s en diabétologie,
- Responsables des structures PSAD qui seront amenés à former leurs propres infirmier(e)s,
- Les médecins des centres initiateurs et des centres de suivi participant aux astreintes médicales pourront suivre cette formation, ou recevoir une formation en interne et suivre des protocoles rédigés en interne dans les centres par ceux déjà formés, pour assurer la sécurité du traitement par BF (prenant également en compte l'organisation interne du centre).

4.1.5. Les principes de la formation des PDS

C'est celui d'une formation **labellisée pour les soignants et accréditant les structures dédiées** pour les sujets adultes et de pédiatrie, présentant les critères pour initier et/ou suivre des patients sous BF (chapitre 3).

– Cette formation portera sur **toutes les dimensions** de l'innovation thérapeutique portée par la BF parmi lesquelles les dimensions médicale, technique, éducative, psychosociale et organisationnelle.

– **Le programme de formation des PDS** de chaque centre initiateur et de suivi, et de chaque responsable de société ou association de PSAD, sera développé sur la base de ce cahier des charges et opéré, par les membres du groupe de travail « **Télémédecine et Technologies Innovantes** » (TTI) de la Société Francophone du Diabète (SFD). Ce groupe de travail intègre des membres de la Société Française d'Endocrinologie Pédiatrique (SFEDP)/l'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD) qui veilleront à l'application aux centres pédiatriques.

– La **partie purement technique** de la formation aux différents systèmes de BF sera assurée par les industriels commercialisant ces mêmes dispositifs (modalités à définir).

– **La formation des soignants sera assurée sous une forme très pratique** : cas cliniques, études de cas, analyses des tracés produits par les systèmes de BF concernant le taux de glucose interstitiel ainsi que la délivrance des doses d'insuline et intervention des personnes ressources. L'optimisation des réglages pour les systèmes personnalisés qui en disposent, sera abordée à l'occasion de cette formation.

– Ces PDS auront ensuite la charge d'établir sur la base des recommandations (Cf Chapitre 4-2) **un programme d'ETP** destiné à la **formation des patients**.

– Ils auront aussi eux-mêmes pour mission d'assurer la **formation** d'équipes soignantes à la BF (équipes comprenant médecins, IDE, diététiciens, dans les centres initiateurs ainsi que la formation des praticiens des centres de suivi avec lesquels ils collaborent). Ils devront en particulier faire en sorte que les médecins de ces équipes aient une connaissance suffisante des différents systèmes de BF pour pouvoir les proposer de façon appropriée et personnalisée à leurs patients.

4.1.6. Contenu et modalités du programme de formation des PDS :

Seules les grandes lignes du programme seront abordées ici. Le groupe de travail TTI de la SFD responsable de son élaboration se basera sur le contenu de ce document complet de prise de position, et étudiera les modalités de la réalisation de cette formation à la BF (nationales, régionales, formation de formateurs puis déclinaisons etc...).

La BF sera abordée **dans toutes ses dimensions**. En particulier, les dimensions de changement dans la relation de soin des soignants des structures et des PSAD devront être travaillées compte tenu des changements majeurs qu'impliquera cette révolution thérapeutique ; avec pour but une nouvelle autonomie, un pouvoir d'agir (empowerment) du patient (chap. 4-2).

4.1.7. Les méthodes pédagogiques

– Par des enseignements théoriques, de préférence en présentiel pour favoriser l'interaction (ou éventuellement à distance, selon le contexte) et un slide kit élaboré par les formateurs, y compris industriels, pour la partie technique.

– Par un enseignement pratique

- Matériel de démonstration pour la mise en place de la BF avec pompe et consommable, + capteur
- Terminal du dispositif ou pompe directement

– Par des méthodes interactives, des mises en situation+++, des études de cas, des ateliers pratiques, des jeux de rôles (indications, obstacles, facteur humain ou relation de soin par ex)

– Par des exercices pour favoriser une approche d'« Empowerment » (pouvoir d'agir)

– Enfin il faudra prévoir une évaluation des acquis en fin de formation

4.1.8. Les compétences des PDS pour initier et suivre les patients au traitement par la BF sont indiquées dans le tableau VIII

4.1.9. Une formation continue des PDS viendra compléter et actualiser la formation initiale dans le cadre de leur label, comme indiqué dans le chapitre 3

Encadré

Recommandations pour la formation des soignants à la boucle fermée (d'après Kimbell et al, [99])

- Les PDS de chaque centre initiateur et/ou de suivi de BF doivent avoir suivi une formation avec accréditation à la technologie
- Les PDS de chaque centre initiateur et/ou de suivi de BF doivent avoir une formation continue à la BF
- Les compétences attendues des PDS pour dispenser une éducation et des soins à la BF sont établies (tableau VIII)
- La formation aux systèmes en BF pour les PDS doit comprendre différentes modalités d'apprentissage, une évaluation des compétences, et fournir des guides sur les systèmes disponibles et leur pertinence pour différents types d'utilisateurs
- L'utilisation pratique par les PDS de dispositifs de démonstration des systèmes de BF est recommandée pour comprendre leurs fonctionnalités et leurs modalités d'utilisation
- Des programmes d'éducation thérapeutiques à la BF structurés et pas à pas, pour les patients utilisateurs sont développés
- Une évaluation psychologique régulière et un soutien sont proposés aux patients utilisateurs d'une BF

BF boucle fermée ; **PDS** professionnels de santé

Tableau VIII. Liste des compétences des professionnels de santé (PDS) pour initier et/ou suivre un patient* avec une boucle fermée (BF).

Compétences des PDS requises pour initier et/ou suivre un patient sous BF		Objectifs de la formation	Contenu de la formation
Compétences psychosociales		– Savoir proposer sans idée préconçue, la BF à tous les patients qui le souhaitent – Savoir explorer et gérer les attentes et représentations du patient	– Impact de la posture du PDS, – Confrontation des expériences entre PDS et avec des patients ressources
Compétences techniques spécifiques	Connaître les spécificités et les différentes possibilités offertes par les différents systèmes de BF	– Savoir accompagner le patient dans le choix du dispositif – Savoir assurer la formation technique initiale du patient et de son entourage	– Le fonctionnement de l'algorithme et les composants de la délivrance d'insuline qui sont automatisés, les termes spécifiques au système – Les gestes techniques, la sécurité et les bonnes pratiques pour sa mise en place – Les paramètres à régler, les différentes alertes et comment y répondre – Les causes de sortie de la BF
Compétences médicales et éducatives spécifiques	Connaître les indications de la BF	Savoir proposer la BF aux patients qui peuvent en bénéficier et les préparer (prérequis)	
	– Valider l'indication de la BF et le choix du dispositif – Encadrer la mise en place et assurer le suivi initial – Débuter la télésurveillance pour la période initiale** – Gérer la fin de la période d'essai	– Savoir prendre en compte les besoins propres et les attentes des patients, leur motivation – Savoir optimiser la transition vers la BF – Savoir analyser les données de télésurveillance – Savoir assurer l'évaluation à la fin de la période d'essai	– Cas cliniques – Les points clés de l'éducation (annonce du repas, de l'activité physique, calibrations, savoir quand revenir en boucle ouverte...) – Les conduites à tenir qui vont changer avec la BF – L'interprétation des données et les paramètres initiaux à modifier
	– Assurer le suivi du patient au long cours et l'évaluation annuelle – Renouveler la prescription de la BF	– Savoir aider le patient à optimiser la BF sur le long terme de la façon la plus autonome possible – Savoir vérifier les bonnes pratiques du patient	– Les paramètres modifiables par le patient et/ou par le médecin pour optimiser la performance de la BF – Téléchargement et analyse des données
	Assurer une astreinte médicale	Savoir gérer les situations d'urgence et assurer la sécurité	Conduites à tenir en cas d'urgence métabolique
Expertise médicale	Assurer une fonction de recours via une RCP entre les centres initiateurs et de suivi	– Analyse de cas particuliers – Formation continue des PDS	Discussion de l'indication, du maintien ou de l'arrêt du dispositif
Compétences pour le suivi technique au domicile du patient sous BF	– Assurer la formation technique continue du patient et l'aider à être autonome dans le téléchargement des données – Assurer une astreinte technique	– Savoir vérifier les bonnes pratiques du patient pour la pompe et la MCG – Intervenir en cas de dysfonctionnement/panne du système et assurer la matériovigilance	– Les dérives possibles dans les pratiques (ex : intervalle entre les changements de cathéters qui retentit sur l'efficacité de la BF...) – La méthode de téléchargement – Les causes de dysfonctionnement du système, les pannes

*par un patient on entend adulte ou enfant et parent -** par période initiale on entend les 3 mois suivant le démarrage de la BF

4.2. Éducation thérapeutique des patients adultes et en pédiatrie

La mise à disposition prochaine des systèmes de perfusion d'insuline automatisée en boucle semi-fermée, souvent appelés « pancréas artificiel », nécessite une formation du patient et un accompagnement spécifique, pour un bénéfice sécuritaire et optimal (en pédiatrie, un patient sera entendu comme l'enfant + ses parents : dans le texte, les tableaux et les figures). En préalable il sera indispensable de prendre le temps d'explorer les besoins, les attentes et représentations du patient, et de l'informer sur ce qu'est et n'est pas la boucle fermée aujourd'hui. Sera également d'emblée abordée la nécessaire condition d'un rôle actif du patient pour que ses attentes soient réalisées. La prescription de la boucle fermée est conditionnée par l'engagement du patient à respecter les règles de bonne pratique et le parcours de soin et d'éducation qui seront explicités. L'expérience des essais thérapeutiques a montré que ces prérequis sont des facteurs importants de réussite ou d'échec de la BF. La formation du patient à son utilisation sera ensuite encadrée par une éducation thérapeutique structurée et spécifique avec l'équipe interdisciplinaire de la structure formatrice, puis de suivi, de diabétologie ou de pédiatrie. L'ETP est la pierre angulaire de la mise en œuvre de ces technologies avancées dans la pratique clinique, pour permettre au patient d'accéder aux bénéfices optimaux médicaux et de qualité de vie.

4.2.1. Les conditions d'une décision éclairée

Informer le patient sur ce qu'est et ce que n'est pas le « pancréas artificiel » aujourd'hui

La BF est un nouveau mode de délivrance de l'insuline basale par une pompe, basé sur un algorithme qui utilise les mesures du capteur et le profil diabétique du patient pour augmenter ou réduire les doses toutes les 5 minutes (chapitre 1). À ce jour, les systèmes de boucle fermée ne sont **pas aussi autonomes** que le laisse penser le terme « pancréas artificiel ». L'automatisation étant encore partielle, ces systèmes sont dits **hybrides**, c'est-à-dire nécessitant l'intervention du patient dans plusieurs situations comme : la détermination correcte de la dose d'insuline au moment des repas (estimation/comptage des glucides, taille par rapport à des repas-type, ou autre méthode selon les systèmes). De même le patient devra annoncer l'activité physique, ou encore réaliser des glycémies capillaires de calibration pour le bon fonctionnement de certains systèmes (MiniMed 670G, Medtronic). Ces informations pourront être délivrées par le professionnel de santé à chaque occasion d'interaction avec le patient en amont de la décision : consultation, hôpital de jour, session d'insulinothérapie fonctionnelle, évaluation annuelle d'une pompe à insuline, etc. Il est également possible de réaliser des séances d'information dédiées en groupe. Des supports visuels permettront au patient d'appréhender concrètement les différents modèles de BF : documents papier, vidéos d'accompagnement thérapeutique ou encore sites internet (industriels, associations de patients ayant testé ces innovations...).

Les attentes et représentations

Le temps d'explorer les attentes et représentations du patient (et de ses parents) est un préalable qui peut nécessiter plusieurs entretiens. La posture du soignant peut favoriser ou freiner leur expression. Le caractère réaliste ou irréaliste de ces attentes vis-à-vis de la BF étant un facteur prédictif de sa réussite à court et moyen terme, les explicitations et informations précises données en amont vont éclairer la décision du patient.

4.2.2. Organiser, assurer l'éducation thérapeutique initiale des patients

L'éducation thérapeutique du patient est un processus intégré au parcours de soin de la BF qui comprend une ETP initiale et de suivi (voir **figure 2** qui schématise les parcours de soin et d'ETP).

L'ETP initiale est celle qui s'étend jusqu'à la fin de la période d'essai de 3 mois (chapitre 3).

Qui est formé ?

Une fois le temps de préparation du patient et de la décision partagée entre patient (enfant et ses parents) et médecin, dans le respect des prérequis et des indications (chapitre 2), les informations précises sur le parcours d'éducation d'initiation seront données (**tableau IX**). En pédiatrie, l'ETP sera destinée à l'enfant et sa famille (de préférence les 2 parents), ainsi qu'aux aidants amenés à s'occuper de l'enfant (grands-parents, etc.). Les infirmier(e)s libéraux s'occupant de l'enfant sur le temps scolaire devront également être formés à l'utilisation du dispositif et à sa surveillance. Une attention particulière sera accordée aux documents destinés aux intervenants scolaires et périscolaires concernant la gestion des alertes de la BF (projet d'accueil individualisé [PAI] spécifique). Les aidants des adultes sont invités à ces formations, qui leur permettront de comprendre les importants changements de traitement que la BF constitue, et de se préparer à leur nouvelle place d'aidant qu'il sera souhaitable d'accompagner.

Qui forme et où ?

La prescription et la mise en place d'une insulinothérapie automatisée en BF sera réalisée dans un centre d'initiation pour adultes ou de pédiatrie, labellisé, comme proposé dans le chapitre 3. Dans ce centre, le choix du système à utiliser sera accompagné et l'éducation du patient à l'utilisation d'une boucle fermée sera menée par l'équipe de diabétologie formée à la BF, dans le cadre de programmes d'ETP spécifiques. Les rôles et missions des PSAD en collaboration avec les centres initiateurs sont indiqués dans le chapitre 3.

Quelle formation des patients ?

En complément de l'ETP à la pompe à insuline et à la mesure continue du glucose, qui seront renforcées à cette occasion, les patients devront être formés à l'utilisation de l'algorithme du système de BF utilisé et à de nouvelles pratiques essentielles pour réussir avec la boucle fermée. Ainsi, le patient devra avoir une bonne connaissance de l'ensemble

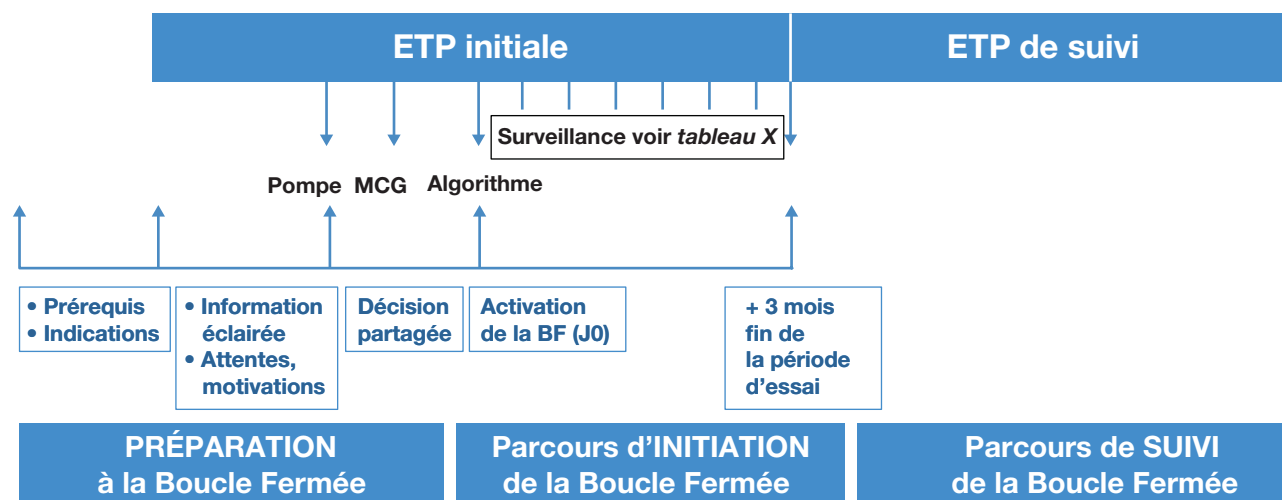


Figure 2. Schéma du parcours ETP intégré au parcours de soin de la boucle fermée.

Tableau IX. Éducation thérapeutique des adultes et enfants/parents à la boucle fermée : parcours, étapes et compétences à acquérir. L'ETP initiale (3 premiers mois) et de suivi est assurée par les équipes pluridisciplinaires des structures labellisées centres d'initiation en collaboration avec les PSAD. L'ETP de suivi peut être assurée par les équipes des centres de suivi en collaboration avec les PSAD.

Éducation Thérapeutique	Compétences à acquérir pour le patient	Durée estimée de la séance adultes et pédiatrie
Parcours ETP d'INITIATION à la BF (après décision éclairée patient/enfant et parents)		
Information sur le parcours ETP		
Bilan éducatif partagé et choix du système	- Avantages et limites d'une BF - Prérequis et investissements personnels	1h
Renforcement ETP sur la gestion du diabète au quotidien sous pompe	- Insulinothérapie, estimation glucides, paramètres IF selon le système - Resucrage adapté - Sécurité sous pompe : gestion hyperglycémie avec acétone - Efficacité sous pompe : bolus avant les repas, changements des cathéters	Demi-journée
Changement de modèle de pompe à insuline (le cas échéant)	- Programmation des fonctions de base - Maîtriser le dispositif de perfusion	Demi-journée Idéalement avec un repas et pose de la pompe
Maîtrise du dispositif de mesure continue du glucose avec alertes	- Maîtriser les différents éléments/pose du capteur - Connaître et comprendre la notion de glucose interstitiel - Savoir répondre aux alertes	3h à 4h Idéalement pose et activation d'un capteur au cours de la séance
Téléchargement et transmission des données	- Connaître les objectifs de TIR et de temps passé en hypoglycémie - Savoir transmettre les données et contacter l'équipe	
Synthèse et évaluation du socle des compétences	L'équipe s'assurera que le patient maîtrise l'ensemble des éléments du système	
Activation de la boucle fermée Apprendre à collaborer avec le système	- Comprendre comment fonctionne l'algorithme - Savoir l'utiliser au quotidien/gérer les alertes - Savoir quand et comment reprendre la main - Adaptation du resucrage/Optimisation des annonces de repas - Savoir faire confiance au système	Demi-journée Idéalement avec un repas et activation de la boucle fermée au cours de la séance

Éducation Thérapeutique	Compétences à acquérir pour le patient	Durée estimée de la séance adultes et pédiatrie
Parcours ETP de SUIVI de la BF		
ETP Analyse des données Adaptation des paramètres	- Gestion des téléchargements/contact avec l'équipe - Connaître les objectifs métaboliques à atteindre - Savoir analyser les données rétrospectives - Savoir adapter les paramètres, connaître les paramètres modifiables de son système - Savoir utiliser le manuel et les documents remis par l'équipe	Séances itératives en fonction des besoins dans le cadre du suivi du patient
ETP de Renforcement à la gestion de la BF au quotidien	- Annonce des repas - Adaptation du resucrage - Réponse aux préconisations/alertes du système - Détection et gestion d'un cathéter défectueux en BF - Gestion du sport	Séances itératives en fonction des besoins dans le cadre du suivi du patient
Optimiser la BF	- Le temps passé en boucle fermée - Le temps passé dans la cible	idem
ETP : éducation thérapeutique du patient ; BF : boucle fermée ; PSAD : prestataire de santé à domicile ; IF : insulinothérapie fonctionnelle		

du système de BF choisi et de son fonctionnement pour une utilisation optimale et sécurisée. En effet, même si la boucle fermée prend le relais en automatisant la décision et l'administration de la dose d'insuline, le patient reste responsable au plan technique du fonctionnement du système. Une grande vigilance doit être apportée à la pompe, son état, son bon fonctionnement, le respect des bonnes pratiques (durée d'utilisation du cathéter par ex) (voir *tableau IX*). Par ailleurs, le patient devra maîtriser la méthode d'évaluation de la dose d'insuline pour le repas nécessaire au système (comptage des glucides, taille du repas...). Il lui faudra donc graduellement acquérir ou renforcer les compétences de socle suivantes :

- maîtriser le maniement de la pompe et les conduites de sécurité de son utilisation
- maîtriser l'utilisation du capteur
- maîtriser la gestion de la dose d'insuline des repas
- maîtriser le module de commande de la boucle fermée
- collaborer avec le système
- savoir revenir en mode manuel (pompe et capteur fonctionnant indépendamment).

Ce processus éducatif est représenté dans la figure 3 qui se lit de bas en haut : du niveau 0 « socle » de l'ETP à la boucle fermée, en montant vers les étapes de 1 à 3 de l'ETP jusqu'à l'objectif optimal. Les compétences à acquérir par les patients sont résumées dans le *tableau IX*. Il est essentiel de respecter un processus par étapes, qui permettra de fractionner la charge d'informations, leurs acquisitions progressives et une meilleure qualité des séances éducatives pour le patient. Dans un premier temps, la pompe et le capteur seront nécessairement mis en place « en boucle ouverte », c'est à dire sans l'algorithme, de façon à se familiariser avec les manipulations techniques et maîtriser le fonctionnement manuel de

la pompe, comprendre et interpréter les données du capteur (*tableau IX*). Cette période initiale d'une à deux semaines pour la pompe (notamment en cas de changement de modèle de pompe) et au moins deux semaines pour la mesure continue du glucose permettra d'évaluer l'acceptation des dispositifs par le patient, le respect des bonnes pratiques d'utilisation et des points de sécurité. Dans un deuxième temps, l'algorithme, dont le fonctionnement a été expliqué, sera activé et paramétré. L'algorithme est programmé pour réduire ou arrêter la perfusion d'insuline en cas de risque d'hypoglycémie et l'augmenter en cas de montée glycémique. En BF, un certain nombre de pratiques vont changer pour le patient, par comparaison à la boucle ouverte. Comme l'algorithme diffère selon les dispositifs, l'éducation devra être spécifique du modèle de BF [100].

Ce changement de pratiques concerne :

– Le débit de base

- En BO, la pompe administre le débit de base tel qu'il a été programmé, celui-ci ne change pas sauf si la programmation est modifiée. En BF, la pompe détermine automatiquement un débit de base qui est en permanence ajusté par l'algorithme en fonction des valeurs de glucose données par le capteur et en fonction de l'historique de l'administration d'insuline.
- La BF délivre un débit de base parfois plus élevé qu'en BO, modéré par son arrêt prédictif en cas de risque hypoglycémique prédit. Il faudra par conséquent être vigilant dans la programmation du débit de base de référence en cas de retour en BO.

– Les déconnexions de la pompe

En BF, une déconnexion de la pompe ou du cathéter de plus de 15 mn (pour la douche par exemple) affecte l'apprentissage de l'algorithme et l'estimation de l'insuline active. Il est recommandé, dans ce cas, d'arrêter la pompe.

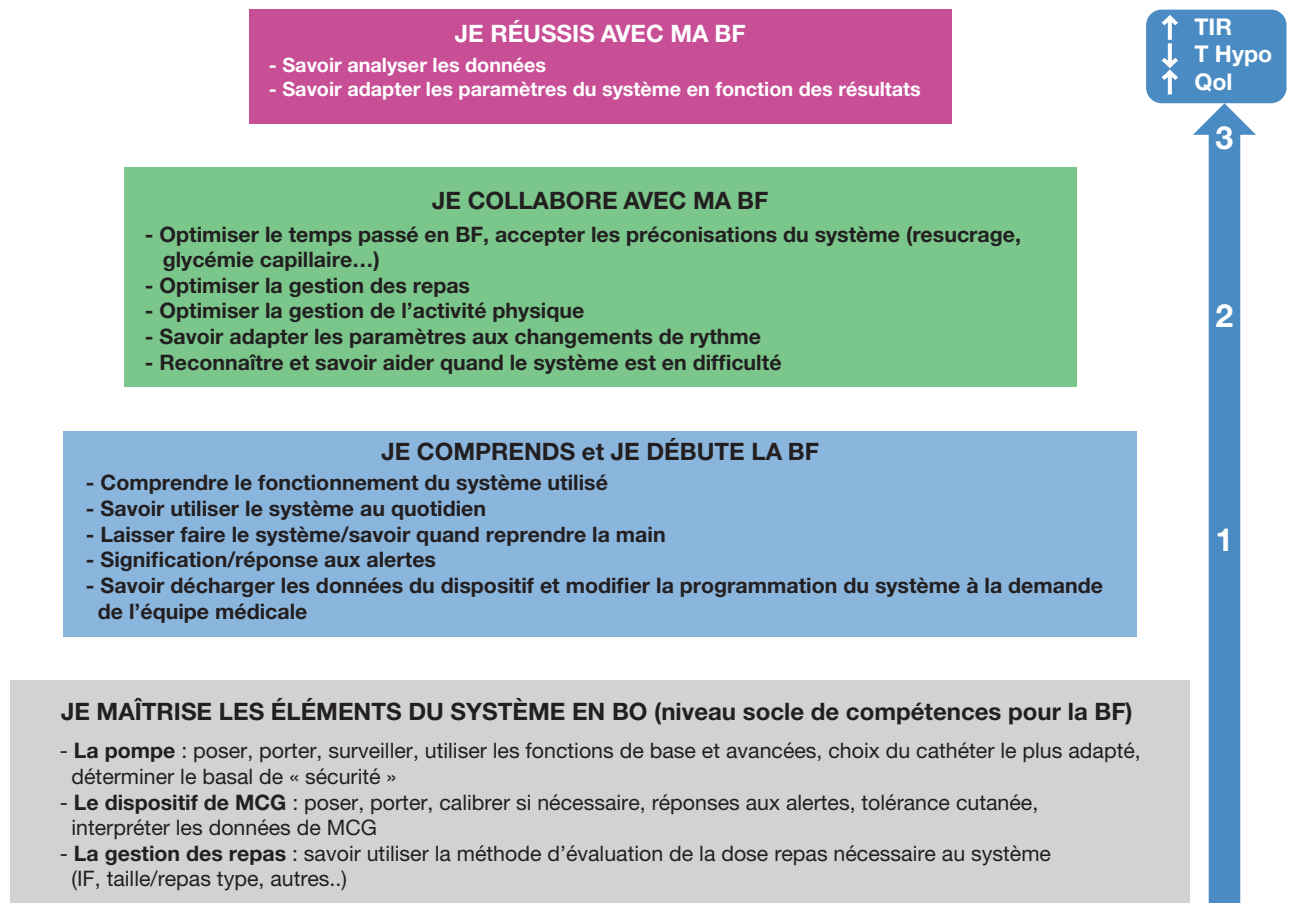


Figure 3. Processus ETP à la boucle fermée chez l'adulte et en pédiatrie.

Légende : la figure se lit de bas en haut. En bas figure le niveau « socle » de l'ETP-BF, puis les étapes de 1 à 3 de l'ETP à la boucle fermée jusqu'à l'objectif optimal (carré en haut à droite).

Abréviations : BO boucle ouverte, BF boucle fermée, TIR time in range (temps dans la cible), THypo (ou TBR) temps en hypoglycémie, QOL quality of life (qualité de vie)

– La gestion d'une hyperglycémie

Le bolus de correction d'une hyperglycémie est délivré, selon les systèmes, de façon manuelle, automatisée ou les deux [100]. En cas de bolus correctif automatisé, il faut laisser faire le système et éviter les corrections manuelles qui entraînent un surdosage en insuline et affectent l'apprentissage de l'algorithme.

– La gestion de l'hypoglycémie

Par rapport à la BO, avec la BF une moindre quantité de sucre simple à ingérer est nécessaire pour prévenir l'hypoglycémie.

– Les données du capteur de glucose

Les instructions à l'écran données par l'algorithme permettent aux patients de ne pas avoir à consulter en permanence les données des mesures du glucose interstitiel et de suivre les messages. Pour certains patients, ce « lâcher prise » peut être difficile et demande à être accompagné les premiers mois.

– **La gestion du sport** : par ex. adapter la gestion de l'activité physique en tenant compte des modalités de calcul de la délivrance de l'insuline par l'algorithme (activité annoncée vs. non annoncée). La **figure 4** illustre une activité de marche

modérée pendant une heure chez un patient qui porte le système Diabeloop et une proposition de resucrage faite par le système en préventif.

Pour toutes ces raisons, une période d'appropriation du dispositif de boucle fermée par le patient est nécessaire pour qu'il puisse **faire confiance au système** et accepter de **laisser faire** l'algorithme, et l'utiliser correctement. Sur le plan organisationnel, l'ETP initiale se déroulera **par étapes** avec des séances d'éducation réparties sur une durée de 2 à 3 semaines selon un programme structuré. Le mode de séances ambulatoires paraît le plus adapté ainsi que le format de groupe de quelques patients. Il est toutefois possible de s'adapter au cas par cas et de réaliser les séances en individuel et/ou en hospitalisation pour les patients en ayant besoin ou le souhaitant.

4.2.3. Organiser le suivi du patient dans les semaines qui suivent l'initiation à la boucle fermée

Les premières semaines ou mois qui suivent son initiation sont critiques pour la réussite de la BF. Les clés du succès

résident dans le suivi et l'accompagnement du patient dans cette période initiale où les objectifs seront de renforcer et de reprendre l'éducation initiale, d'affiner les paramètres de la boucle fermée pour une bonne efficacité, de vérifier les bonnes pratiques, de déceler les mésusages ou l'absence de lâcher prise, et d'accompagner le patient vers plus d'autonomie. Après le démarrage (activation) de la BF et l'initiation de la télésurveillance, le patient pourra être suivi, selon l'organisation du centre initiateur, en consultations présentes (visites) et/ou en téléconsultations avec plateforme de téléchargement des données, selon un rythme et des modalités proposés dans le *tableau X*. Au cours du 1^{er} mois, les objectifs, en concertation avec le patient et à partir des données téléchargées, seront de :

- vérifier le temps passé dans la bonne cible glycémique et affiner le réglage des paramètres de la boucle fermée, à titre d'exemple selon les systèmes : la glycémie cible, les ratios Insuline/Glucides des repas (souvent modifiés en pédiatrie voir *tableau XI*, [101]), la durée de l'insuline active, et la sensibilité à l'insuline
- s'assurer des bonnes pratiques du patient pour les calibrations (système MiniMed 670G), la réalisation des bolus avant le repas [102], le respect des préconisations des différents systèmes, le resucrage et les correctifs de l'hyperglycémie, les options pour l'activité physique
- vérifier le temps de port du capteur de glucose
- déterminer la durée de fonctionnement de la BF, les causes de sorties du mode BF et les dysfonctionnements
- minimiser les alarmes autant que possible
- évaluer le vécu du patient

Les (télé)consultations ou consultations présentes à 2 et 3 mois auront pour objectif de poursuivre cette éducation

pour maintenir et renforcer les compétences du patient dans le temps, de faire une évaluation précoce de l'efficacité de la BF et de son vécu par le patient, d'accompagner le patient vers davantage d'autonomie pour interpréter les données téléchargées de sa BF et pour ajuster les paramètres modifiables.

4.2.4. Au-delà de cette période initiale d'essai de 3 mois, si le patient est autonome et le souhaite, et si les conditions de sécurité et d'efficacité sont remplies, la prise en charge du patient sera poursuivie par le médecin spécialiste du centre de suivi selon un rythme personnalisé adapté aux besoins du patient (voir chapitre 5).

Les compétences à acquérir par le patient lors du parcours ETP de suivi sont résumées dans le *tableau IX*. L'évaluation régulière des acquisitions par rapports aux objectifs, se référera à ce référentiel de compétences et au processus ETP indiqué dans la *figure 3*.

Des exemples de tracés avec les 3 systèmes sont présentés dans les *figures 4, 5 et 6*.

4.2.5. La boucle fermée bouleverse la relation de soin

Après une phase **d'apprentissage** qui suit une courbe de progression rapide, le patient va pouvoir bénéficier d'une réduction de la charge quotidienne du traitement, et d'une nette diminution de la charge mentale qu'il provoque. En effet, même si les systèmes de BF ne sont pas encore complets et requièrent l'action du patient pour les repas et les activités physiques, tout le reste du temps les adaptations de doses sont faites automatiquement avec un résultat inégalé jusque-là.

Tableau X. Proposition pour le suivi du patient par le centre d'initiation dans les 3 mois qui suivent le démarrage de la boucle fermée (J0).

	J0	3 ^e Jour	7 ^e Jour	14 ^e jour	1 mois	2 mois	3 mois
Modalité	Visite	TC	TC ou visite	TC	Visite	TC ou Visite	Visite
TC : Téléconsultation avec accès à la plateforme de téléchargement des données							

Tableau XI. Fréquence de l'adaptation des ratios I/G pendant le suivi ETP au téléphone du premier mois en boucle fermée chez 72 patients pédiatriques (d'après Berget et al, [101]).

	Changement du ratio I/G (%)	Pourcentage de patients qui ont fait des changements
Petit déjeuner	+22 %	86 %
Déjeuner	+18 %	75 %
Gouter	+25 %	72 %
Diner	+22 %	84 %
Coucher	+32 %	68 %

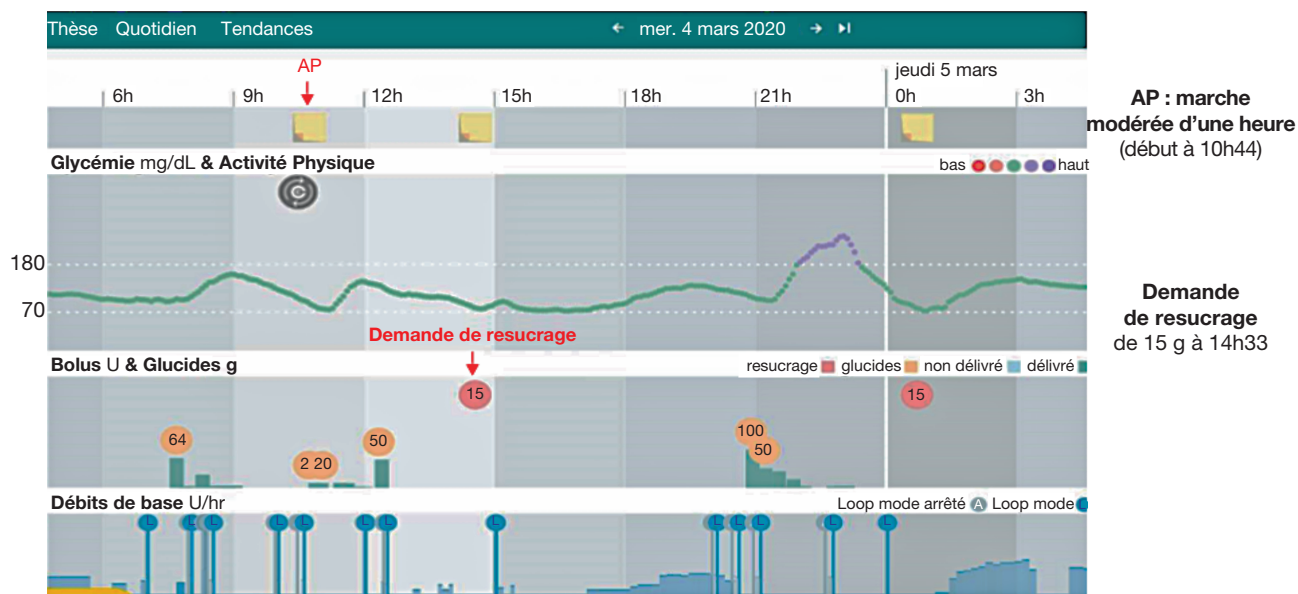


Figure 4. Gestion de l'activité physique avec le système DBLG1 de Diabeloop (courbe visualisée sur le site web YourLoops).

Très bon équilibre nocturne, petit-déjeuner. Démarrage de l'activité physique à 10h44 (marche modérée d'une heure) et proposition de resucrage faite par le système à 14h33.

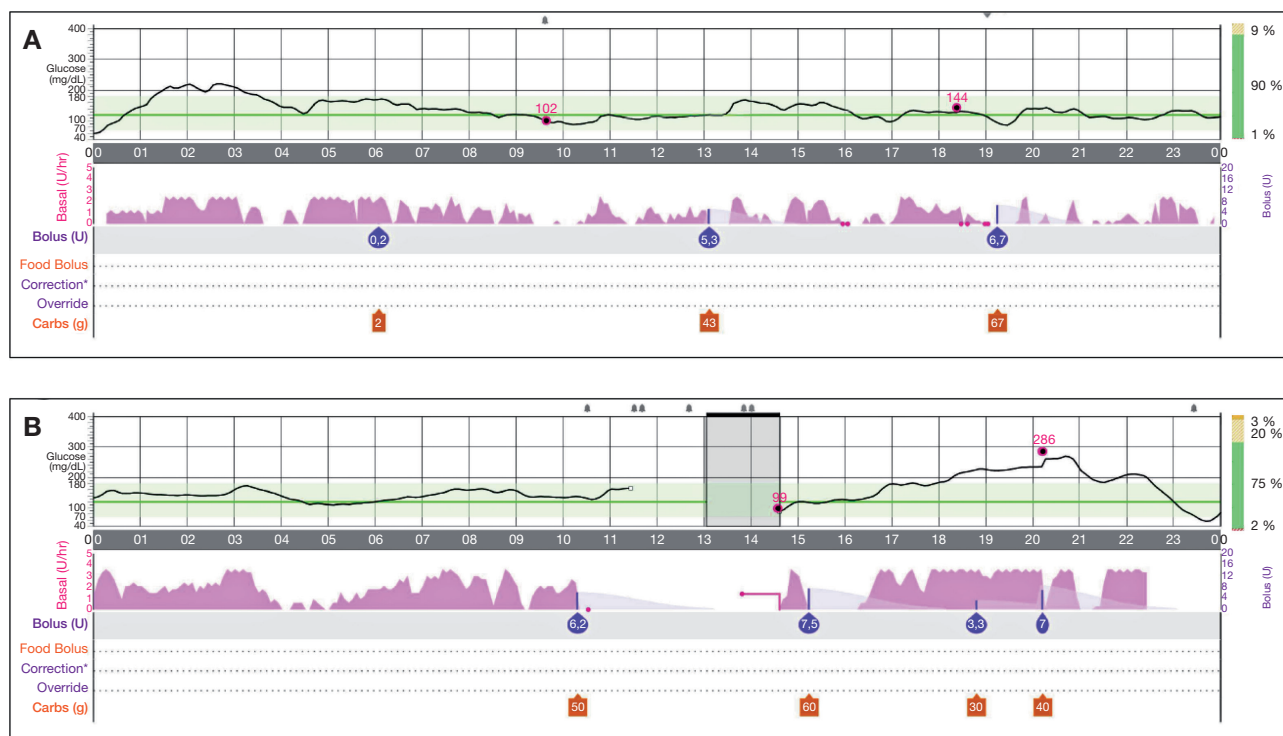


Figure 5. Tracés de deux adultes équipés du système MiniMed 670G de Medtronic.

A. Le patient a une excellente journée, petite montée nocturne bien gérée par l'algorithme sur le DB, très bonne gestion des repas.

B. Le patient a une journée compliquée après une nuit très bien contrôlée : arrachage accidentel du cathéter dans la matinée, puis perte de connexion suite à une importante activité, changement de capteur avec calibration de 13h à 14h30 avec 6 alertes, repas gras avec nécessité d'une correction à 19h.

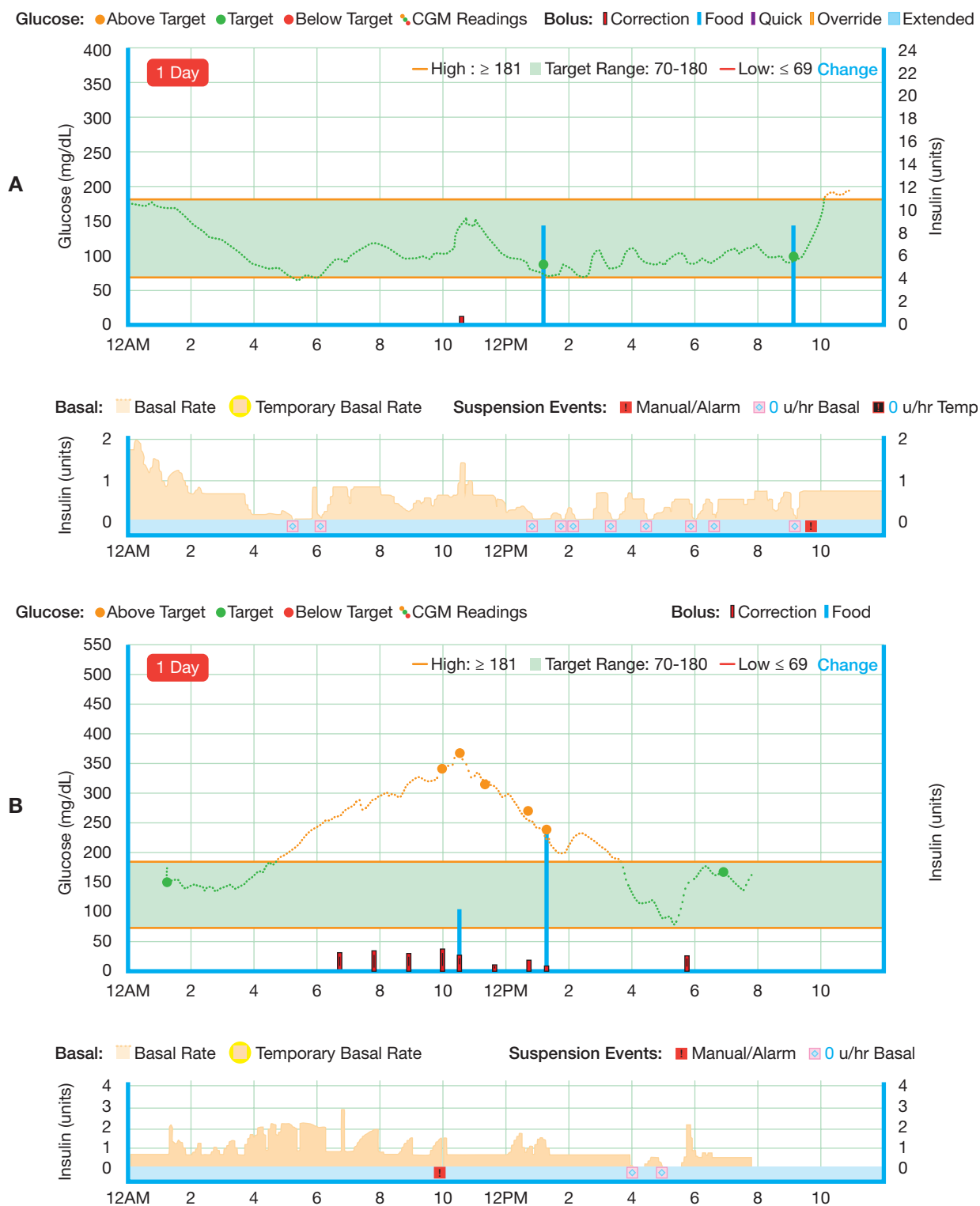


Figure 6. Tracés d'une adulte équipée du système Tandem Control IQ

2 journées consécutives qui se suivent et ne se ressemblent pas :

A. Journée parfaite ; On voit bien les adaptations permanentes de l'algorithme.

B. Journée avec occlusion de cathéter détectée par le patient qui a changé son cathéter de pompe et corrigé l'hyperglycémie efficacement.

De plus, ces résultats sont visibles rapidement atteints, d'abord la nuit, leur permettant de retrouver ainsi que leurs aidants, le sommeil et la sérénité. Tout cela est très motivant et le patient même auparavant désinvesti ou découragé retrouve **une motivation à prendre soin de lui/d'elle**. Cependant, il existe toujours un « travail » du patient ; il serait faux de croire qu'on active un bouton et que tout se fait seul. Mais ce travail est incroyablement plus simple et remarquablement plus efficace expliquant leur haute satisfaction du traitement (chapitre 5). Il s'agit pour les patients de veiller au bon fonctionnement des dispositifs (qui vont gagner, dans le temps, en ergonomie et opérabilité), doser les bolus des repas, annoncer les activités physiques et laisser faire l'algorithme pour avoir les bénéfices optimaux de ce nouveau traitement. Et il s'agit pour les soignants d'accompagner ces changements et ces nouvelles pratiques, et d'aider le patient à mobiliser ses savoirs et savoir-faire.

La **nouvelle autonomie** de la personne rendue accessible avec la BF de façon unique, est une opportunité qui bouleverse la relation de soins. La BF offre à la personne qui vit avec un diabète le potentiel d'atteindre **un pouvoir d'agir sur son traitement, sa maladie et sa vie ; une nouvelle place** pour la personne par rapport à sa maladie, une place différente du diabète aussi dans sa vie, cette fois sans que la vie doive prioritairement s'adapter au diabète. On pourrait dire symboliquement qu'à tous les niveaux, le patient est « dans la boucle ». Les changements sont à entendre des 2 côtés de la relation de soins et d'ETP.

Les professionnels de santé devront se préparer à ce **nouveau paradigme** d'un nouveau pouvoir d'agir du patient (« empowerment »), auquel certains soignants en diabétologie sont déjà formés et qu'ils ont déjà inscrit dans leur pratique.

Le **nouveau cadre conceptuel** de notre rôle de soignants requiert réflexion, travail et formation (chapitre 4-1) ; changement de place aussi pour le soignant, qui permettra d'offrir au patient une nouvelle relation de soin en poursuivant dans la voie de l'éducation thérapeutique – l'autonomie de la personne est bien notre objectif – vers une approche d'empowerment en accompagnant la mobilisation de leur capacité de décider et d'agir. Pour que la boucle soit fermée dans la relation de soin et d'éducation, aussi... !

En conclusion

La boucle fermée est une formidable innovation thérapeutique qui va transformer la vie des patients diabétiques, adultes ou enfants, et de leur entourage. Les clés de sa réussite reposent sur les conditions d'une information éclairée du patient, de l'exploration de ses attentes et représentations, dans le cadre d'un parcours éducatif spécifique et structuré mené dans des centres labellisés d'initiation et de suivi. Respecter un processus éducatif par étapes permet de faciliter l'appropriation du système par le patient, et l'accompagne vers son autonomie, lui permettant de devenir l'acteur de sa réussite. L'évaluation sera régulière portant sur des indicateurs à la fois métaboliques et psychosociaux.

5. Comment surveiller une boucle fermée en 2020 ?

5.1. Organisation générale du suivi au long cours

Un suivi spécialisé au long cours des patients équipés de solutions de boucle fermée est indispensable et ses principaux objectifs sont :

- D'évaluer régulièrement l'efficacité clinique et métabolique ainsi que la qualité de vie ;
- D'optimiser le paramétrage des systèmes et l'utilisation qu'en font les patients ;
- De dépister d'éventuels mésusages ou problèmes techniques ;
- De réévaluer périodiquement l'indication selon les objectifs initialement fixés avec le patient ;
- En résumé, de tout mettre en œuvre pour que l'efficacité de ces systèmes coûteux soit optimale.

Le « suivi au long cours » est défini comme étant la période débutant après les 3 premiers mois d'utilisation de la BF qui correspondent à la période d'initiation et d'essai dans le chapitre 3. Le suivi au long cours est réalisé en première intention par les médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie ou par les pédiatres expérimentés en diabétologie qui ont une labellisation de centre de suivi de la BF. Les professionnels labellisés, centre de suivi, peuvent avoir recours à un centre labellisé centre d'initiation BF si besoin, idéalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui peut s'inscrire dans un cadre de télé-expertise. Ce recours à un centre d'initiation est particulièrement recommandé si les objectifs des patients ne sont pas atteints, afin de discuter d'une réévaluation approfondie par le centre initiateur ou d'un éventuel arrêt du système de BF. Il est recommandé que le suivi au long cours des BF ne soit pas délégué aux prestataires de santé à domicile. La fréquence du suivi au long cours doit être personnalisée à la situation de chaque patient mais doit intervenir au minimum annuellement chez l'adulte (plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent DT1, idéalement tous les 3 mois), notamment afin de réévaluer l'indication du système de BF et les objectifs pour le patient. Le suivi intermédiaire peut s'organiser en présentiel ou à distance, grâce à des dispositifs de télésurveillance et de téléconsultation le cas échéant.

5.2. Place de la télésurveillance

La comparaison de l'utilisation d'un système en BF avec ou sans télésurveillance n'a pas été encore réalisée dans une même étude, mais une méta-analyse a réalisé cette comparaison, suggérant une légère supériorité des BF adossées à une organisation incluant une télésurveillance pour la réduction du temps passé en hypoglycémie [29]. L'intérêt de la télésurveillance réside notamment dans la possibilité d'optimiser au fil de l'eau les paramétrages des systèmes de BF en fonction des données régulièrement téléchargées (optimisation des paramètres prandiaux, de la cible de glucose interstitiel, de la réactivité de l'algorithme...). La télésurveillance apparaît aussi comme un outil d'accompagnement du patient qui peut contribuer à dépister et lever les freins identifiés et à augmenter l'adhésion des patients au dispositif et l'acquisition leurs

compétences [103]. La télésurveillance permet également de mettre rapidement en évidence d'éventuels mésusages des systèmes qui pourraient impacter l'efficacité et/ou la sécurité. Dans certaines situations, par exemple chez les jeunes enfants, chez les patients avec troubles cognitifs ou les patients ayant une mauvaise perception des hypoglycémies, la possibilité pour l'entourage d'avoir accès à distance en temps réel aux données glycémiques et aux alertes est un atout majeur qui leur permettra d'aider leurs proches dans la gestion de leur BF. La télésurveillance, quelle qu'en soit sa finalité, nécessite des systèmes de BF connectés à une plateforme d'hébergement et d'analyse des données et la disponibilité de professionnels de santé dédiés dans les centres qui intégreront ces technologies pour le suivi au long cours des BF.

5.3. Critères d'évaluation métabolique d'un patient équipé de BF

L'HbA_{1c} demeure le gold standard de l'évaluation métabolique au long cours des patients atteints de diabète mais n'est qu'un reflet indirect et très partiel de l'équilibre métabolique, ne permettant notamment pas d'évaluation de la variabilité glycémique ni de l'exposition à l'hypoglycémie [104]. L'HbA_{1c} ne pourrait être le seul paramètre de suivi métabolique des patients équipés d'un système de BF, système dont le but est de tenter de maintenir le taux de glucose dans la zone de glucose normal, en évitant les excursions vers des taux bas de glucose et en limitant la variabilité. Un consensus d'experts a listé en 2016 les paramètres métaboliques issus de la mesure continue du glucose en temps réel (MCG) qui doivent impérativement être mesurés afin d'évaluer un système de BF dans le cadre d'une étude clinique [8]. Les paramètres MCG sont maintenant plus largement recommandés afin de suivre l'équilibre métabolique des patients atteints de diabète ; une définition précise des paramètres d'intérêts mais également des objectifs à atteindre a fait récemment l'objet de deux consensus d'experts (*tableau XII*) [4,105]. Ils doivent être retenus comme les principaux critères de suivi métabolique des patients équipés de systèmes de

BF. Compte tenu des méta-analyses récentes compilant les résultats des principales études prospectives ayant évalué les systèmes d'infusion automatisée d'insuline, nous proposons également des objectifs d'amélioration de TIR (time in range) et de TBR (time below range) qui peuvent être attendus avec ces systèmes. Ainsi, chez les adultes, il semble qu'une augmentation de 10 à 13 % du TIR et qu'une diminution de 1,2 à 1,5 % du TBR puissent être espérées [29,30]. Chez les enfants, les variations espérées sont de +11 à +12 % pour le TIR et -0,7 à -1,6 % pour le TBR [29,33]. Les objectifs de TIR, TAR (time above range), TBR devront être réactualisés dans les mois et années à venir selon l'évolution de la performance des systèmes de BF.

5.4. Critères d'évaluation clinique d'un patient équipé de BF

Les paramètres métaboliques ne sont pas les seuls critères à évaluer lors d'une consultation avec un patient équipé d'une BF. Il convient également d'évaluer la façon dont le système est utilisé et toléré cliniquement : gestion et tolérance des alarmes, port des dispositifs, état cutané ; respect des bonnes pratiques d'utilisation du système ; gestion des repas, des hypoglycémies, des resucrages, mise en place de comportements adaptatifs. Les questions pratiques pour explorer ces différentes dimensions cliniques sont résumées dans le *tableau XIII*.

5.5. Évaluation des facteurs psychosociaux

L'outil « pancréas artificiel » n'est pas neutre socialement et le patient a des attentes au-delà de l'équilibre glycémique que les soignants doivent prendre en compte de façon individuelle sous peine de non-acceptation ou de non-appropriation du système. Les interruptions et les abandons peuvent entraîner une forme de démotivation de la personne à sa prise en charge et une perte de confiance dans les autres dispositifs médicaux (les prochains qui lui seront proposés). Les interruptions et abandons d'usage sont d'autant plus importants à identifier qu'ils sont essentiellement liés à des contraintes d'usage. L'approche individuelle mérite de porter sur la satisfaction globale de l'expérience de l'usage du dispositif qui englobe plusieurs sous-dimensions.

- Tout d'abord, la première sous-dimension concerne **les raisons de vouloir ou de refuser** de se procurer le dispositif. Cette sous-dimension permet au soignant de comprendre le possible décalage entre les représentations et les bénéfices et contraintes réels que ce dispositif peut entraîner, afin de limiter les abandons d'usage. Le patient devra être informé des trois principales contraintes d'usage que sont la présence d'alarmes, la « responsabilité » patient de la bonne marche du dispositif et la contrainte matérielle du terminal.
- Deuxièmement, pendant le suivi, il convient de s'intéresser à **la satisfaction** d'utilisation du dispositif et aux raisons de soutenir ou de poursuivre l'usage. La satisfaction globale prend en compte la facilité d'usage et la perception de l'efficacité du dispositif pour gérer son diabète [106]. Les raisons de poursuivre l'usage et la profondeur du sentiment de satisfaction évoluent au fil de l'adoption et de la domestication du dispositif médical : ce qui était une satisfaction très importante peut s'estomper au fil des usages, se « banaliser » ou à l'inverse se renforcer.

Tableau XII. Principaux paramètres MCG de suivi des patients atteints de diabète de type 1 et leurs objectifs (d'après Battelino et al. [4]).

Paramètres MCG	Objectif
Glucose interstitiel moyen	ND
GMI (glucose management indicator)	ND
CV (coefficient de variation)	≤ 36 %
TAR (time above range) > 250 mg/dL	< 5 %
TAR (time above range) 181-250 mg/dL	< 25 %
TIR (time in range) 70-180 mg/dL	> 70 %
TBR (time below range) 54-69 mg/dL	< 4 %
TBR (time below range) < 54 mg/dL	< 1 %
ND : non déterminé.	

Tableau XIII. Principaux items cliniques à explorer pour le suivi d'un patient équipé d'un système de boucle fermée.

Évaluation technique	Questions à poser au patient : – Avez-vous des problèmes avec le cathéter de la pompe ? Au point de ponction ? – Avez-vous des problèmes techniques avec la pompe ? – Avez-vous des problèmes techniques avec le capteur ? – Avez-vous des problèmes de communications entre les appareils ? Questions que le soignant doit se poser : – En cas de sortie fréquente ou prolongée de régulation : l'observance technique est-elle en cause ? Changement de cathéter ou de capteur, remplissage de pompe, défaut de chargement des batteries, calibrations non faites ou repoussées, fausses calibrations...
Évaluation des alarmes	– Avez-vous souvent des alarmes ? Combien ? De quels types ? À quel horaire ? Cela vous gêne-t-il ?
Évaluation du respect des bonnes pratiques du système	– Annoncez-vous les repas ? Combien de temps avant ? Annoncez-vous l'activité physique ? – Quelle fréquence de changement des cathéters de pompe ?
Évaluation des glucides de resucrage préventif ou curatif	– Combien de fois par semaine consommez-vous des glucides pour traiter ou prévenir une hypoglycémie ? À quels moments ? Avec quels effets ? Quelle évolution du poids ?
Évaluation des comportements d'adaptation	– Faites-vous des injections manuelles d'insuline vous-même ? Vous arrive-t-il de tromper le système ? Pour quelle raison ? Avec quels résultats ? (déclaration de faux glucides ou fausse activité, non déclaration volontaire de glucides ou d'activité ?)

• Troisièmement, **la confiance** dans le dispositif peut être évaluée grâce à trois indicateurs que sont l'appréciation du patient concernant le risque lié au dispositif, son juste positionnement vis à vis de ce qu'il laisse faire à la machine tout en gardant un contrôle pertinent, et son appréciation de la balance « bénéfices/contraintes ».

• Quatrièmement, l'évaluation de **l'acceptation corporelle** doit être contextualisée par les changements dans la vie amoureuse, la situation professionnelle ou encore la saisonnalité.

• Enfin, la façon dont le patient **gère les données** associées aux systèmes de boucle fermée doit être prise en compte. En effet, bien que ces systèmes soient réputés pour alléger la charge mentale des patients, ils peuvent également épuiser les sujets qui seraient submergés par l'importance des données, ou décourager ceux qui arrivent à une insatisfaction de ne plus suffisamment monter en compétence et qui risquent, de fait, soit de décrocher pour les premiers, soit de détourner les usages pour les autres.

• **La checklist** des questions à poser pendant une consultation médicale pour évaluer les facteurs psychosociaux est exposée dans le *tableau XIV*.

Aucune étude n'a évalué à ce jour **la perception des soignants** face à ces dispositifs de boucle fermée, mais il est certain que la relation patient/médecin est fortement modifiée. L'expertise des soignants se déplace de l'expertise diabétologique vers l'expertise technique qui inclut la connaissance parfaite des différents systèmes en évolution constante. Cela mobilise une énergie importante de la part des soignants pour se former et s'adapter en permanence à ces nouveaux systèmes, ce qui peut être source de découragement. Le patient d'autre part les utilise tous les jours et les maîtrise souvent beaucoup mieux que le soignant, d'où le risque de fracture technologique entre le patient et le soignant, qui peut perturber leur relation.

5.6. Sécurité et dysfonctionnements – Matériorigilance

Les patients équipés d'une boucle fermée peuvent être confrontés au dysfonctionnement d'un des trois composants du système (la pompe et ses accessoires, le capteur de glucose, le système de pilotage) ou à une perte de connectivité entre ces éléments, ce qui peut les exposer à une délivrance insuffisante ou excessive d'insuline. La plupart de ces risques sont connus, attendus et identiques à ceux du traitement par pompe et capteur. Ils sont résumés dans le *tableau XV*. Parmi ces risques, des bugs non connus ou des éventuels piratages pourraient toucher le système de pilotage (contrôleur, algorithme). Ces probabilités restent néanmoins extrêmement faibles au vu des normes encadrant les dispositifs médicaux et des tests nécessaires pour obtenir des autorisations de commercialisation [107]. Si l'on omet les systèmes « do-it-yourself », la sécurité et l'efficacité des BF sont évaluées en laboratoire et en vie réelle lors d'essais cliniques où les bugs résiduels sont détectés et corrigés. Par ailleurs, les algorithmes de BF tiennent compte des marges d'erreurs des capteurs, et disposent de leur propre mécanisme d'autosurveillance, pour s'assurer que leurs prédictions et leurs calculs restent cohérents avec des valeurs physiologiques [108,109]. Les études cliniques menées sur les pancréas artificiels ont montré que les événements graves restaient rares et que les systèmes étudiés n'exposaient pas les patients à davantage de risques que les traitements par pompe et capteur [12,15,17]. Néanmoins, les patients doivent être éduqués selon les recommandations des fabricants et l'expérience acquise par les équipes cliniques, pour assurer un bon fonctionnement du système et faire face aux situations d'urgence métabolique. Enfin, un suivi après la mise sur le marché des dispositifs de BF est indispensable et nécessite la déclaration auprès des autorités compétentes des incidents techniques ou métaboliques afin d'évaluer la sécurité de ces systèmes en vraie vie.

Tableau XIV. Checklist des questions à poser au patient lors du suivi d'une boucle fermée afin d'évaluer les facteurs psycho-sociaux.

Trois questions à poser	Variables de contrôle (plus il y a de réponses positives à ces variables, plus les patients ont de chance de s'approprier le dispositif)
Qu'est-ce que vous apporte à ce jour ce dispositif de BF ?	Amélioration de la qualité du sommeil
	Diminution du stress car il se sent moins seul face à la maladie
	Baisse de la crainte des hypoglycémies
	Fin de l'activité empêchée
	Baisse de la quantité d'insuline à injecter
Qu'est-ce qui vous gêne aujourd'hui dans l'utilisation de ce dispositif ?	Supportabilité de l'alarme
	Acceptation d'être responsable de la machine
	Acceptation de la contrainte matérielle (encombrement + à proximité)
	Acceptation à gérer les aléas
	Acceptation corporelle continue
Avez-vous le sentiment de mieux connaître votre maladie depuis que vous utilisez ce dispositif ?	Amélioration de la connaissance de sa maladie

Tableau XV. Principaux dysfonctionnements/risques et sécurités des systèmes en boucle fermée.

Composant	Dysfonctionnement	Risque	Sécurité intégrée	Sécurité externe
Pompe et ligne d'infusion	Obstruction de cathéter	Sous délivrance d'insuline	Capteur de surpression	Éducation du patient Changement de cathéter
	Panne d'un composant électronique ou mécanique	Sous/sur délivrance d'insuline	Auto-vérification de l'intégrité du système, alarmes et alertes	Éducation du patient Schéma de remplacement
Capteur	Donnée manquante Perte signal	Interruption de la BF	Alarme/Passage automatique en BO	Passage en BO
	Donnée erronée	Sous/sur délivrance d'insuline Absence d'alarme hypo- ou hyperglycémie	Auto-détection des valeurs aberrantes/passage automatique en BO	Éducation du patient Contrôle de la glycémie capillaire/Changement de capteur
Algorithme	Bug inconnu	Sous/sur délivrance d'insuline	Superviseur module de sécurité	Vigilance du patient

BO : boucle ouverte.

6. Perspectives de la boucle fermée

L'insulinothérapie en BF entre dans la thérapeutique du DT1 sur le mode hybride, c'est-à-dire de façon partiellement automatisée (cf Chapitre 1). Son apport maximal au contrôle du DT1 est observé au cours des périodes où les changements des besoins insuliniques s'opèrent progressivement, en particulier la nuit où le pourcentage de temps dans la cible glycémique peut atteindre près de 80 % avec une réduction importante des hypoglycémies [14,110]. Lorsque les besoins en insuline changent rapidement, soit en augmentant comme lors des repas, soit en décroissant comme lors de l'activité physique, la cinétique

d'action trop lente et avec une forte inertie de l'insuline perfusée en sous-cutané ne permet pas de répondre à ces besoins [111].

6.1. La BF complètement automatisée

Lors des essais d'automatisation complète de l'administration d'insuline sous la conduite d'un algorithme, l'augmentation de la perfusion d'insuline guidée par la montée glycémique qui suit une prise alimentaire glucidique ne permet pas d'éviter une hyperglycémie, en raison de l'action trop retardée des analogues de l'insuline actuellement disponibles, suivie secondairement d'une hypoglycémie par l'effet de l'algorithme qui accroît la perfusion d'insuline en phase d'hyperglycémie [112]. Le contrôle glycémique est encore plus complexe en cas

d'activité physique [113]. En cas d'exercice en résistance, la baisse glycémique est modérée à l'effort mais se majore à la récupération, alors qu'en aérobic la glycémie chute davantage à l'effort mais est suivie d'une remontée glycémique à la récupération [114]. Les variations de sensibilité à l'insuline et de clairance musculaire de glucose à l'effort et à la récupération sont difficilement gérables par un algorithme de contrôle d'une perfusion sous-cutanée d'insuline. Les seules façons d'éviter ces mouvements glycémiques rapides sont à ce jour de les anticiper par « l'annonce au système » via une intervention du patient. Celle-ci consiste à programmer un bolus avant la prise d'un repas en prenant en compte la quantité de glucides qui vont être ingérés, un ratio prédéfini insuline/glucides, la glycémie avant le repas, l'insuline « active » et la sensibilité à l'insuline par le patient, aidé d'un calculateur [31]. L'erreur de calcul peut certes être corrigée partiellement par l'action ultérieure de l'algorithme en fonction des mouvements glycémiques. L'annonce peut aussi consister à changer la cible glycémique en l'augmentant avant d'initier une activité physique afin de réduire le risque hypoglycémique. Il s'ensuit des contraintes pour les utilisateurs alors qu'ils rêvaient d'un système qui les en libérerait.

Une perspective-clé de l'insulinothérapie en BF est l'automatisation complète.

Différentes stratégies sont considérées pour libérer le patient de sa participation obligée.

La première est le **recours à une formulation d'insuline d'action plus rapide mais aussi plus brève**, donc plus modulable par rapport aux besoins changeants. Le premier essai de BF avec l'analogue ultra-rapide *faster aspart* n'a malheureusement pas montré de bénéfice par rapport à un analogue de l'insuline d'action rapide [115]. Il existe peut-être une marge de progrès en modifiant certains paramètres algorithmiques sur la base de la cinétique différente des analogues ultra-rapides. D'autres formulations d'analogues ultra-rapides ou l'insuline biochaperone peuvent peut-être aussi montrer plus de performance dans l'évitement de la montée glycémique postprandiale précoce. Une alternative serait de s'intéresser à nouveau à une perfusion intra-péritonéale d'insuline. Cette voie d'administration a montré des capacités de contrôle glycémique postprandial supérieures à celles la voie sous-cutanée lors d'une utilisation en BF automatisée [116].

Une autre option est **d'automatiser la détection d'une prise alimentaire ou d'une activité physique** par un signal spécifique. Pour les repas, il peut s'agir d'identifier, pour une personne donnée, un mouvement glycémique suggestif de repas et de déclencher un bolus en cas de montée glycémique soudaine [117]. Cette option suppose un signal suffisamment spécifique et une sensibilité aux variations glycémiques bien ajustée pour éviter le déclenchement automatisé d'un bolus inapproprié. Pour l'activité physique, l'utilisation seule ou couplée de capteurs de fréquence cardiaque et de mouvements corporels a été testée pour déclencher un changement de réglage de l'algorithme pour le rendre moins réactif et élever sa cible glycémique [118]. Pour être acceptable, cette option rend nécessaire le recours à des capteurs discrets, au mieux intégrés au système de BF et l'absence d'altération de la connexion entre les capteurs et l'algorithme.

La détection automatisée des défauts d'administration d'insuline par altération du site de perfusion est aussi une

fonction qui serait utile. Le développement de modules de contrôle qui détecteraient rapidement une discordance entre l'évolution glycémique et la perfusion d'insuline a été proposée [119]. La fiabilité d'une telle alarme dépend cependant de la vitesse de traduction glycémique d'un arrêt de la perfusion d'insuline. Les capteurs de pression au niveau de la pompe de perfusion d'insuline ont montré à cet égard leur retard à l'identification d'une obstruction de cathéter.

On comprend à partir de ces quelques exemples les difficultés à surmonter pour aboutir à une insulinothérapie en BF entièrement automatisée.

6.2. La boucle fermée bi-hormonale

Insuline-Glucagon

Au cours du DT1 après plusieurs années d'évolution, la perte du capital des cellules β s'accompagne de la disparition des cellules α à glucagon, aggravant ainsi le risque d'hypoglycémie sévère. Les systèmes de BF bi-hormonaux associent une perfusion d'insuline guidée par un algorithme MPC et une infusion de glucagon guidée par un algorithme PID. Le glucagon sous-cutané a une action hyperglycémisante rapide avec un pic de glucagonémie atteint en 15-20 mn. Les algorithmes utilisés dans les boucles bi-hormonaux sont réglés dans l'objectif i) soit de limiter l'incidence des hypoglycémies, ii) soit d'optimiser le temps en normoglycémie, avec une plus grande agressivité de l'algorithme de perfusion d'insuline et de plus gros besoins journaliers de glucagon pour ces derniers.

Les deux méta-analyses qui ont comparé les performances des systèmes de BF mono-hormonaux et bi-hormonaux ont montré une supériorité de ces dernières sur l'amélioration du temps dans la cible 70-180 mg/dL sur 24h qui était supérieur de 8,46 % et 6,63 % respectivement avec les systèmes bi-hormonaux comparés aux systèmes mono-hormonaux. Le temps passé en deçà de 70 mg/dL était réduit de 1,9 % et 1,7 % respectivement avec les systèmes bi-hormonaux comparés aux systèmes mono-hormonaux [29,30]. Cependant ces comparaisons sont entachées par le nombre réduit d'études en système bi-hormonal, par l'absence de comparaison directe des systèmes mono- vs bi-hormonaux dans la plupart des études, et par la nature du comparateur qui était le plus souvent la pompe avec mesure continue du glucose en temps réel pour les études des systèmes mono-hormonaux, alors que les études des systèmes bi-hormonaux étaient réalisées vs pompe avec mesure continue du glucose en aveugle. Six études, pour la majorité du groupe de Montréal, ont fait une comparaison directe à court terme d'un système bi-hormonal à un système mono-hormonal et 4/6 ont montré un abaissement du temps journalier passé en dessous de 70 mg/dL autour de 0 à 1 % avec le système bi-hormonal. Ces études ont aussi montré une réduction du temps passé en hypoglycémie lors de l'exercice physique en aérobic ainsi qu'une réduction des hydrates de carbone consommés pendant l'exercice avec le système bi-hormonal [120].

Les systèmes bi-hormonaux insuline-glucagon impliquent plus de complexité dans la gestion du système de boucle fermée, un cathéter et des manipulations supplémentaires pour l'infusion du glucagon. De plus, l'instabilité du glucagon en solution nécessite son remplacement quotidien dans un réservoir dédié.

Des études sont en cours pour l'obtention d'un glucagon plus stable en solution et d'un dispositif d'infusion unique à 2 chambres pour l'administration des 2 hormones. Des études comparatives directes à plus long terme seront nécessaires pour évaluer l'impact d'un système bi-hormonal sur les hypoglycémies sévères, sur l'HbA_{1c}, sur la qualité de vie et sur les critères médico-économiques. Lorsque ces systèmes seront arrivés à maturité, il sera nécessaire de définir la population cible qui devrait en bénéficier en priorité : les patients exposés aux hypoglycémies sévères et/ou ne percevant pas les hypoglycémies, ceux ayant une activité physique fréquente, répétée ou intense, les jeunes enfants.

Insuline–Amyline

Une nouvelle approche des systèmes bi-hormonaux a été récemment développée avec la co-administration par 2 pompes distinctes d'insuline et de pramlintide, un analogue de l'amyline qui est physiologiquement sécrétée par la cellule β . L'amyline, administrée au moment du repas retarde la vidange gastrique, freine la sécrétion de glucagon, stimule la satiété et *in fine* réduit les excursions glycémiques postprandiales. Dans une étude randomisée en cross-over comparant ce système bi-hormonal à un système mono-hormonal sur des séquences courtes de 24h, la co-administration insuline–amyline (6 μ g pramlintide/1U d'insuline) en mode basal et bolus sur une période de 20 mn au début du repas a permis d'augmenter le temps dans la cible de 74 % sous le système mono-hormonal à 84 % avec le système bi-hormonal, gain acquis principalement pendant la période diurne. La glycémie moyenne ainsi que la variabilité glycémique ont été réduites par le système bi-hormonal qui n'a pas entraîné de majoration des hypoglycémies. Le système bi-hormonal a induit une incidence modérément accrue de troubles digestifs induits liés au pramlintide [121].

6.3. Boucle fermée et diabète de type 2

Alors que la plupart des expérimentations de systèmes d'insulinothérapie en BF ont été proposées pour le traitement du

DT1, une nouvelle voie de recherche clinique se développe depuis quelques années dans le domaine du diabète de type 2 (DT2). Des modélisations de l'efficacité d'un système de BF pour contrôler la glycémie au cours du DT2 ont été réalisées à partir de données recueillies chez des patients sous pompe à insuline incluant les besoins basaux et prandiaux en insuline et les profils glycémiques en mesure continue du glucose [122]. Des études pilotes réalisées à Cambridge et à Montréal ont montré la faisabilité de l'utilisation à court terme sur 2 périodes de 24h d'un système de boucle fermée mono-hormonale chez des patients obèses avec un diabète type 2 [123,124]. Dans une étude contrôlée randomisée, le groupe de Cambridge a démontré que l'utilisation d'un système de BF pendant 72 h permettait d'augmenter le temps dans la cible 70-180 mg/dL de 22 % par rapport au traitement habituel par antidiabétiques oraux, analogues du GLP1 et/ou insuline [125]. Des approches nouvelles ont été proposées dans cette population de DT2 : chez des patients en hémodialyse, un système de BF a augmenté de 37,6 % le temps dans la cible 70-180 mg/dL sans majorer le risque d'hypoglycémie, comparé à une insulinothérapie par multi-injections [126]. L'utilisation d'un système de BF en hôpital général chez 136 patients ayant un DT2 traité par d'insuline en multi-injections, a permis d'augmenter de 24,3 % le temps dans la cible 70-180 mg/dL sans induire d'hypoglycémies sévères ou non sévères et sans modification de la dose totale d'insuline administrée [127]. Le projet européen CLOSE mis en place en 2020 étudie les potentiels bénéfices cliniques et médico-économiques d'un système de BF utilisé pendant 3 mois chez des patients ayant un DT2 traité par multi-injections d'insuline et dépendants d'une infirmière passant à domicile pour gérer leur traitement [128]. Ces travaux préliminaires montrent l'impact métabolique potentiel d'un système de BF pour traiter le DT2, avec des questions non encore résolues sur la faisabilité et la pertinence médico-économique de son utilisation ainsi que sur la population-cible qui pourrait en être utilisatrice.

Conclusion

La boucle fermée, ou diffusion d'insuline automatisée, est une révolution. Révolution technologique tout d'abord, avec la concrétisation du travail des pionniers de ces 40 dernières années et aussi des industriels qui ont été capables de produire des pompes miniaturisées connectées aux données de la mesure continue du glucose. Beaucoup d'efforts, d'échecs, de remises en question et de réponses aux nombreux détracteurs pour en arriver là. C'est aussi la démonstration des bénéfices de l'intelligence artificielle en appui du savoir-faire des patients et des diabétoques, avec la mise au point d'algorithmes intégrant les données de la physiologie, modélisant les cinétiques des variations du glucose. Ces avancées décisives remettent en perspective notre contribution et donnent enfin des solutions à nos échecs. Il faut comprendre et intégrer cette évolution et assurer notre révolution personnelle. Avant tout, c'est la prévention des hypoglycémies sévères et l'amélioration du contrôle glycémique qui sont les principales conséquences de ce changement de paradigme thérapeutique.

La boucle fermée, c'est la nouvelle frontière de la diabétologie. Cette technologie nous oblige à redéfinir des parcours

de soins pour l'initiation, le suivi et l'évaluation, à repenser les organisations des équipes pour optimiser une prise en charge multi-professionnelle. C'est aussi l'occasion de repenser les financements avec des forfaits spécifiques tenant compte de la contribution de chacun. C'est enfin un effort pour intégrer les avantages mais aussi les exigences de cette révolution. Il ne s'agit pas de confier son diabète à une machine. Il s'agit plus d'une humanité augmentée, qui nécessite un savoir-faire et un savoir-être avec la bonne intégration de ces nouvelles contraintes.

Portée par la Société Francophone du Diabète (SFD), cette prise de position a associé de nombreux experts quels que soient leur profession ou leur mode d'exercice, les sociétés savantes SFE et SFEDP, les associations AJD et FFD, le CNPEDN. Pour paraphraser les mots qui lancèrent la conquête de la Lune il y a 60 ans, nous avons choisi d'aller vers la boucle fermée, non parce que c'est facile mais parce que c'est un défi que nous sommes prêts à relever, celui que nous refusons de remettre à plus tard, celui que nous avons la ferme intention de remporter.

Professeur Charles Thivolet

Président de la SFD

Déclaration de liens d'intérêts :

- SF déclare avoir reçu des invitations pour participation à des congrès de Sanofi, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Abbott et Boehringer ; elle a perçu des honoraires pour des conférences de Lilly, Novo Nordisk et pour avoir participé à des groupes d'experts pour Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Janssen et Lifescan. Elle détient des parts dans Diabeloop SA.
- PS déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires pour participation à des groupes d'experts de la part de Abbott Diabetes Care, Roche et Ypsomed, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop.
- NTR déclare des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, conférence à des symposium de la part des Laboratoires Abbott, Lilly, Tandem.
- LC déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires et participations à des groupes d'experts de Abbott, Air Liquide SI, Diabeloop, Medtronic, Eli Lilly, Novo Nordisk et Sanofi.
- MJ déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires et participations à des groupes d'experts de Abbott, Diabeloop, Medtronic, Sanofi, Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, MSD, BMS, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Air Liquide SI, Lifescan.
- ER a reçu un soutien à la recherche de Abbott, Dexcom Inc., Insulet Inc., Roche, Tandem, et a été consultant pour Menarini Diagnostics, Abbott, Air Liquide SI, Becton-Dickinson, Cellnovo, Dexcom Inc., Diabeloop, Eli-Lilly, Hillo, Insulet Inc., Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medtronic, Medirio, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis.
- YR déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires de Medtronic, Insulet, Novo Nordisk, Sanofi and Eli Lilly, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop, Insulet, Novo Nordisk, Air Liquide, Roche.
- CA déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.
- EBI déclare des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes

d'experts, conférence à des symposium de la part des Laboratoires Abbott, Eli Lilly, Novo Nordisk, Insulet Inc, Medtronic.

- JB déclare avoir été investigateur pour Diabeloop et Medtronic, et consultant pour Medtronic et Insulet.
- EBo déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires pour participation à des groupes d'experts et des actions de formations de Abbott, Novo Nordisk, Medtronic, Air Liquide SI.
- SB déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires de Abbott, Animas/Johnson & Johnson, Medtronic, Roche, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop.
- GC déclare des invitations pour participation à des congrès et des honoraires de Abbott, Dexcom, Medtronic, et détient des parts dans Diabeloop SA.
- BD déclare des invitations pour participation à des congrès de Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Novartis, a perçu des honoraires de Sanofi, Eli Lilly, Novo Nordisk, Abbott, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop.
- AD déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.
- DD déclare des honoraires pour participation à des congrès, actions de formation, conférences à des symposiums de la part de Abbott, Lilly, BD, Roche, Asten Santé.
- AF a reçu des honoraires pour conférences de Novo Nordisk.
- NF déclare une invitation pour un groupe d'experts pour Ypsomed.
- BG déclare des invitations pour congrès et des honoraires de Abbott, Medtronic, Eli Lilly, Dexcom et Roche, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop.
- IG déclare des invitations pour congrès de Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Novartis, des honoraires de Sanofi, Abbott, et des participations à des groupes d'experts pour Diabeloop.
- CG est salariée de la FFD. Elle déclare n'avoir, à titre personnel, aucun lien d'intérêt avec les fabricants de dispositifs médicaux. Certaines études menées au sein du Diabète LAB peuvent faire l'objet de multi-financements (privés, publics).
- NJ déclare des invitations pour congrès et des honoraires de Lilly, Sandoz, Roche, Sanofi, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop.

- SL a reçu des honoraires pour conférences de Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Insulet, Medtronic et a participé à des conseils d'experts pour Medtronic et Diabeloop.
- RL déclare des honoraires de conférencier et des invitations à congrès pour Abbott, Novo Nordisk, Insulet, Eli Lilly.
- VM a perçu des honoraires de conférencier de Abbott, Novo Nordisk.
- MM déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.
- AP déclare des invitations pour congrès, des honoraires de conférencier et de consultant de Abbott, Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, et a participé à des conseils d'experts pour Abbott, Diabeloop, Insulet, Novo Nordisk et Sanofi.
- SP déclare des honoraires de consultante et/ou conférencière de Abbott, Air Liquide, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi et VitalAire.
- JP déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.
- JPR a perçu des honoraires pour conférences de Abbott, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, MSD, Novartis, Orkyn et Johnson & Johnson, a participé à des conseils d'experts Abbott, Eli Lilly, et a travaillé en qualité d'investigateur pour Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, Orkyn et Medtronic.
- PS déclare des invitations pour congrès, des honoraires et des participations à des groupes d'experts de Abbott, Medtronic, Eli Lilly, Novo Nordisk et Sanofi.
- ASG a perçu des honoraires pour conférences de Abbott, Novo Nordisk et Johnson & Johnson, participation à des conseils d'experts de Abbott, Eli Lilly, et en qualité d'investigateur pour Roche, Eversense, Eli Lilly et Medtronic.
- CT a perçu des honoraires de conférencier de Abbott, Eli Lilly, Sanofi et a participé à des conseils d'experts pour Abbott, Diabeloop, Roche, Medtronic.
- HH a reçu des invitations pour congrès et des honoraires de Abbott, Animas/Johnson & Johnson, Medtronic, Roche, Eli-Lilly, Novo Nordisk, MSD, et a participé à des groupes d'experts pour Diabeloop et Insulet.
- PYB a perçu des honoraires de conférencier de Abbott, Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi et a participé à des conseils d'experts pour Abbott, Diabeloop, Roche, Medtronic, Dexcom, Insulet, Lifescan, Eli Lilly, Novo Nordisk et Sanofi.

Remerciements

Le numéro supplément *Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français* a été réalisé avec le soutien institutionnel de la Société Francophone du Diabète.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com>.

Références

- [1] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). 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* 1993;329:977-86.
- [2] Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes From the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:66-72.
- [3] Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med* 2014;127(10 Suppl):S17-24.
- [4] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603.
- [5] Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, et al for APCam11, AP@Home, and KidsAP Consortia. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements: Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care* 2019;42:1344-7.
- [6] Kovatchev B. The Artificial Pancreas in 2017: The Year of Transition From Research to Clinical Practice. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:74-8.
- [7] Lal RA, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B. Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocrine Rev* 2019;40:1521-46.
- [8] Maahs DM, Buckingham BA, Castle JR, et al. Outcome Measures for Artificial Pancreas Clinical Trials: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2016;39:1175-9.
- [9] 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* 2019;17:1932296819894296.
- [10] FDA. FDA authorizes first interoperable, automated insulin dosing controller designed to allow more choices for patients looking to customize their individual diabetes management device system. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-interoperable-automated-insulin-dosing-controller-designed-allow-more-choices>. Accessed December 13, 2019.
- [11] Renard E. Certified Interoperability Allows a More Secure Move to the Artificial Pancreas Through a New Concept: "Make-It-Yourself". *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:195-7.
- [12] Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al for APCam11 Consortium. Closed-loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Type 1 Diabetes: A Multicentre, 12-week Randomised Trial. *Lancet* 2018;392:1321-9.
- [13] Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2129-40.
- [14] Bally L, Thabit H, Kojzar H, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:261-70.
- [15] Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al on behalf of Diabeloop WP7 trial investigators. Closed loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real life conditions: a multicentre, 12-week randomised crossover trial. On behalf of diabeloop trial investigators. *Lancet Digit Health* 2019;1:e17-25.
- [16] Hanaire H, Franc S, Borot S, 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 Metab* 2019;22:324-34.
- [17] Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707-17.
- [18] Kovatchev B, Anderson SM, Raghinaru D, et al. iDCL Study Group. Randomized Controlled Trial of Mobile Closed-Loop Control. *Diabetes Care* 2020;43:607-15.
- [19] Kovatchev B, Kollar L, Anderson SM, et al. Evening and overnight closed-loop control versus 24/7 continuous closed-loop control for type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Digit Health* 2020;2:e64-73.
- [20] Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407-8.

- [21] Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, 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;19:155-63.
- [22] 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* 2019;42:2190-6.
- [23] Ziegler C, Liberman A, Nimri R, et al. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res* 2015;2015:590308.
- [24] Kropff J, DeJong J, Del Favero S, et al for AP@home consortium. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabet Med* 2017;34:262-71.
- [25] Barnard KD, Wysocki T, Ullly V, et al. Closing the Loop in Adults, Children and Adolescents With Suboptimally Controlled Type 1 Diabetes Under Free Living Conditions: A Psychosocial Substudy. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1080-8.
- [26] van Bon AC, Kohinor MJ, Hoekstra JB, von Basum G, deVries JH. Patients' perception and future acceptance of an artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:596-602.
- [27] Farrington C, Hovorka R, Murphy HR. Who should access closed-loop technology ? a qualitative study of clinician attitudes in England. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:404-10.
- [28] Farrington C, Murphy HR, Hovorka R. A qualitative study of clinician attitudes towards closed-loop systems in mainstream diabetes care in England. *Diabetic Medicine* 2020;37:1023-9.
- [29] 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:501-12.
- [30] Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1310.
- [31] Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008;31:934-9.
- [32] Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013;368:824-33.
- [33] Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, et al. Effectiveness of Artificial Pancreas in the Non-Adult Population: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Metabolism* 2019;90:20-30.
- [34] Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist, 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.
- [35] Renard E. Invited communication. The artificial pancreas in 2019: first reports of new, large-scale trials and the path forward. *ADA* 2019.
- [36] Tubiana-Rufi N, Bismuth E, Dalla-Valle F, et al for the Free-Life Kid AP Study Group. Closed-loop insulin therapy in free-life shows better glucose control when used 24/7 versus overnight only in pre-pubertal children with type 1 diabetes: interim analysis of the Free-life Kid AP Study. *ISPAD* 2019, Boston. *Pediatric Diabetes* 2019;20 (Suppl.28):15 (O20).
- [37] Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1168-74.
- [38] Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al for KidsAP Consortium. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care* 2019;42:594-600.
- [39] Musolino G, Allen JM, Hartnell S, et al. Assessing the efficacy, safety and utility of 6-month day-and-night automated closed-loop insulin delivery under free-living conditions compared with insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, multicentre, multinational, single-period, randomised, parallel group study protocol. *BMJ Open* 2019;9:e027856.
- [40] Weissberg-Benchell J, Shapiro JB, Hood K, et al. Assessing patient-reported outcomes for automated insulin delivery systems: the psychometric properties of the INSPIRE measures. *Diabet Med* 2019;36:644-52.
- [41] Troncone A, Bonfanti R, Iafusco D, et al. Evaluating the Experience of Children With Type 1 Diabetes and Their Parents Taking Part in an Artificial Pancreas Clinical Trial Over Multiple Days in a Diabetes Camp Setting. *Diabetes Care* 2016;39:2158-64.
- [42] Musolino G, Dovc K, Boughton CK, et al for Kidsap Consortium. 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* 2019;20:794-9.
- [43] Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al for APCam11 Consortium. The impact of using a closed-loop system on food choices and eating practices among people with Type 1 diabetes: a qualitative study involving adults, teenagers and parents. *Diabet Med* 2019;36:753-60.
- [44] Messer LH, Forlenza GP, Wadwa RP, et al. The dawn of automated insulin delivery: A new clinical framework to conceptualize insulin administration. *Pediatr Diabetes* 2018;19:14-7.
- [45] 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 Technol Ther* 2019;21:448-51.
- [46] Buckingham B, Forlenza G, Jennifer S, et al. Safety and performance of the Omnipod Hybrid in young children aged 2-6 yrs with Type 1 diabetes. *ISPAD* 2019, Boston. *Pediatric Diabetes* 2019;20 (Suppl.28):15 (O21).
- [47] Isganaitis E, Raghinaru D, Ambler-Osborn L, et al for iDCL Trial Research Group. Closed-loop control (CLC) in teens and young adults improves glycemic control: results from 6-month multicenter Randomized Clinical Trial (RCT). *Pediatr Diabetes* 2019;20(Suppl 28):232.
- [48] de Bock MI, Roy A, Cooper MN, Dart JA, et al. Feasibility of Outpatient 24-Hour Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care* 2015;38:e186-7.
- [49] Forlenza GP, Raghinaru D, Cameron F, et al; In-Home Closed-Loop (IHCL) Study Group. Predictive hyperglycemia and hypoglycemia minimization: In-home double-blind randomized controlled evaluation in children and young adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19:420-8.
- [50] Sherr JL, Buckingham BA, Forlenza GP, et al. Safety and Performance of the Omnipod Hybrid Closed-Loop System in Adults, Adolescents, and Children with Type 1 Diabetes Over 5 Days Under Free-Living Conditions. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:174-84.
- [51] Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:214-23.
- [52] Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014;37:1204-11.
- [53] Ly TT, Breton MD, Keith-Hynes P, De Salvo D, et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care* 2014;37:2310-6.
- [54] Ly TT, Roy A, Grosman B, Shin J, et al. Day and Night Closed-Loop Control Using the Integrated Medtronic Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes Care* 2015;38:1205-11.
- [55] Ly TT, Buckingham BA, DeSalvo DJ, et al. Day-and-Night Closed-Loop Control Using the Unified Safety System in Adolescents With Type 1 Diabetes at Camp. *Diabetes Care* 2016;39:e106-7.
- [56] Ly TT, Keenan DB, Roy A, et al. Automated Overnight Closed-Loop Control Using a Proportional-Integral-Derivative Algorithm with Insulin Feedback in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:377-84.
- [57] Ly TT, Weinzimer SA, Maahs DM, et al. Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: individualizing settings for optimal performance. *Pediatr Diabetes* 2017;18:348-55.
- [58] Nimri, R, Muller I, Atlas E, et al. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014;37:3025-32.
- [59] Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313-25.

- [60] Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D, et al. Glycemia, Treatment Satisfaction, Cognition, and Sleep Quality in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes When Using a Closed-Loop System Overnight Versus Sensor-Augmented Pump with Low-Glucose Suspend Function: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:772-83.
- [61] Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, 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;19:155-63.
- [62] Breton MD, Chervinsky DR, Forlenza GP, et al. Closed-Loop Control During Intense Prolonged Outdoor Exercise in Adolescents With Type 1 Diabetes: The Artificial Pancreas Ski Study. *Diabetes Care* 2017;40:1644-50.
- [63] Dovc K, Macedoni M, Bratina N, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2017;60:2157-67.
- [64] Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chervinsky D, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes* 2019;20:759-68.
- [65] Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Adolescents With Type 1 Diabetes: A 3-Week, Free-Living, Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care* 2016;39:2019-25.
- [66] Bally L, Thabit H, Tauschmann M, et al. Assessing the effectiveness of a 3-month day-and-night home closed-loop control combined with pump suspend feature compared with sensor-augmented pump therapy in youths and adults with suboptimally controlled type 1 diabetes: a randomised parallel study protocol. *BMJ Open* 2017;7:e016738.
- [67] Chervinsky DR, DeBoer MD, Keith-Hynes P, et al. Use of an artificial pancreas among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatr Diabetes* 2016;17:28-35.
- [68] Chase HP, Doyle FJ 3rd, Zisser H, et al. Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop/hybrid Meal Bolus Insulin Delivery With Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:623-32.
- [69] Elleri D, Biagioni M, Allen JM, et al. Safety, Efficacy and Glucose Turnover of Reduced Prandial Boluses During Closed-Loop Therapy in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Obesity Metab* 2015;12:1173-9.
- [70] Forlenza GP, Cameron FM, Ly TT, et al. Fully Closed-Loop Multiple Model Probabilistic Predictive Controller Artificial Pancreas Performance in Adolescents and Adults in a Supervised Hotel Setting. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:335-43.
- [71] Buckingham BA, Christiansen MP, Forlenza GP, et al. Performance of the Omnipod Personalized Model Predictive Control Algorithm With meal Bolus Challenges in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:585-95.
- [72] Renard E, Bosnyak Z, Lauand F Sr, et al. Suboptimal Glycemic Control and High Prevalence of Diabetes Complications in Adults with Type 1 Diabetes (T1D) in the SAGE Study. *Diabetes* 2020;69 (suppl 1) :1514-P.
- [73] Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'adulte. Guide affection de longue durée. Juillet 2007.
- [74] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43 (suppl 1):566-76.
- [75] Boughton C, Allen JM, Tauschmann M, et al for CLOuD Consortium. Assessing the Effect of Closed-Loop Insulin Delivery From Onset of Type 1 Diabetes in Youth on Residual Beta-Cell Function Compared to Standard Insulin Therapy (CLOuD Study): A Randomised Parallel Study Protocol. *BMJ Open* 2020;10:e033500.
- [76] Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence Trends for Childhood Type 1 Diabetes in Europe During 1989-2003 and Predicted New Cases 2005-20: A Multicentre Prospective Registration Study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
- [77] Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and Cyclical Variation in the incidence of Childhood Type 1 Diabetes in 26 European Centres in the 25 Year Period 1989-2013: A Multicentre Prospective Registration Study. *Diabetologia* 2019;62:408-17.
- [78] Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477-86.
- [79] Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT et al. Nighttime is the worst time: parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:114-20.
- [80] Aye T, Mazaika PK, Mauras N, et al; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care* 2019;42:443-9.
- [81] Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The Effect of Type 1 Diabetes on the Developing Brain. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:427-36.
- [82] Commissariat PV, Harrington KR, Whitehouse AL, et al. "I'm essentially his pancreas": Parent perceptions of diabetes burden and opportunities to reduce burden in the care of children <8 years old with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020;21:377-83.
- [83] Sánchez-Rodríguez, R., Perier, S., Callahan, S, Séjourné N. Revue de la littérature relative au burnout parental. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne* 2019;60:77-89.
- [84] DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 (Suppl. 27):105-14.
- [85] Messer LH, Tanenbaum ML, Cook PF, et al. Cost, Hassle, and On-Body Experience: Barriers to Diabetes Device Use in Adolescents and Potential Intervention Targets. *Diabetes Technol Ther*. 2020; Mar 27. doi: 10.1089/dia.2019.0509. Online ahead of print.
- [86] Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:644-54.
- [87] Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, 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* 2018;41:1391-9.
- [88] Anderson SM, Buckingham BA, Breton MD, et al. Hybrid Closed-Loop Control Is Safe and Effective for People With Type 1 Diabetes Who Are at Moderate to High Risk for Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:356-63.
- [89] Benhamou PY, Lablanche S, Vambergue A, Doron M, Franc S, Charpentier G. Highly unstable type 1 diabetes, indicating for islet transplantation, can be addressed by closed-loop insulin delivery: a 16-week randomised crossover trial (soumis à Diabetes Obesity Metabolism).
- [90] Taleb N, Emami A, Suppere C, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:561-7.
- [91] Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:794-9.
- [92] Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, et al. Randomized Trial of a Dual-Hormone Artificial Pancreas With Dosing Adjustment During Exercise Compared With No Adjustment and Sensor-Augmented Pump Therapy. *Diabetes Obesity Metab* 2016;18:1110-9.
- [93] Taleb N, Emami A, Suppere C, et al. Efficacy of Single-Hormone and Dual-Hormone Artificial Pancreas During Continuous and Interval Exercise in Adult Patients With Type 1 Diabetes: Randomised Controlled Crossover Trial. *Diabetologia* 2016;59:2561-71.
- [94] Breton MD, Brown SA, Karvetski CH, et al. Adding heart signal to a control-to-range artificial pancreas system improves the protection against hypoglycemia during exercise, in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:506-11.
- [95] Arrêté du 10 novembre 2000 modifiant le titre 1er du tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif aux systèmes actifs pour perfusion à domicile. J.O n° 268 du 19 novembre 2000, page 18410. <http://www.legifrance.gouv.fr>.
- [96] Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1er du titre de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. [http:// www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr).

- [97] Arrêté du 11 décembre 2008. Journal officiel du 17 décembre 2008. <http://www.legifrance.gouv.fr> [6] Haute Autorité de Santé
- [98] Arrêté du 13 février 2018 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe MINIMED 640G de la société MEDTRONIC France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- [99] Kimbell B, Rankin D, Ashcroft NL, et al. What Training, Support, and Resourcing Do Health Professionals Need to Support People Using a Closed-Loop System? A Qualitative Interview Study with Health Professionals Involved in the Closed Loop from Onset in Type 1 Diabetes (CLOuD) Trial. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:468-75.
- [100] Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A clinical guide to advanced diabetes device and closed-loop systems using the CARES paradigm. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:462-9.
- [101] Berget C, Thomas SE, Messer LH, et al. A Clinical Training Program for Hybrid Closed Loop Therapy in a Pediatric Diabetes Clinic. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:290-6.
- [102] Boughton CK, Hartnell S, Allen JM, Hovorka R. The importance of prandial insulin bolus timing with hybrid closed-loop systems. *Diabet Med* 2019;36:1716-7.
- [103] Forlenza GP, Messer LH, Berget C, Wadwa RP, Driscoll KA. Biopsychosocial Factors Associated With Satisfaction and Sustained Use of Artificial Pancreas Technology and Its Components: a Call to the Technology Field. *Curr Diab Rep* 2018;18:114.
- [104] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S61-S70.
- [105] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40.
- [106] Liberman A, Buckingham B, Phillip M. Diabetes Technology and the Human Factor. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:S110-8.
- [107] FDA 2012. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-investigational-device-exemption-ide-and-premarket-approval-pma-applications-artificial>
- [108] Bequette BW. Fault Detection and Safety in Closed-Loop Artificial Pancreas Systems. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:1204-14.
- [109] Deshpande S, Pinsker JE, Zavitsanos S, et al. Design and Clinical Evaluation of the Interoperable Artificial Pancreas System (iAPS) Smartphone App: Interoperable Components with Modular Design for Progressive Artificial Pancreas Research and Development. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:35-43.
- [110] Kovatchev B, Cheng P, Anderson SM, 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.
- [111] Jackson M, Castle JR. Where do we stand with closed-loop systems and their challenges? *Diabetes Technol Ther* 2020;22:485-91.
- [112] Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:3344-50.
- [113] Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen E, 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* 2019;13:1077-90.
- [114] Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:537-42.
- [115] Dovc K, Piona C, Yeşiltepe Mutlu G, 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* 2020;43:29-36.
- [116] Dassau E, Renard E, Place J, 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 Obesity Metab* 2017;19:1698-705.
- [117] Samadi S, Rashid M, Turksoy K, et al. Automatic Detection and Estimation of Unannounced Meals for Multivariable Artificial Pancreas System. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:235-46.
- [118] Turksoy K, Monforti C, Park M, Griffith G, Quinn L, Cinar A. Use of wearable sensors and biometric variables in an artificial pancreas system. *Sensors* 2017;17:532.
- [119] Howsmon DP, Baysal N, Buckingham BA, et al. Real-Time Detection of Infusion Site Failures in a Closed-Loop Artificial Pancreas. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:599-607.
- [120] Peters TM, Haidar A. Dual-hormone Artificial Pancreas: Benefits and Limitations Compared With Single-Hormone Systems. *Diabet Med* 2018;35:450-9.
- [121] Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, et al. A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* 2020;43:597-606.
- [122] Ruan Y, Thabit H, Wilinska ME, Hovorka R. Modelling endogenous insulin concentration in type 2 diabetes during closed-loop insulin delivery. *BioMedical Engineering OnLine* 2015;14:19.
- [123] Kumareswaran K, Thabit H, Leelarathna L, et al. Feasibility of Closed-Loop Insulin Delivery in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care* 2014;37:1198-203.
- [124] Taleb N, André C, Carpentier AC, et al. Efficacy of Artificial Pancreas Use in Patients With Type 2 Diabetes Using Intensive Insulin Therapy: A Randomized Crossover Pilot Trial. *Diabetes Care* 2019;42:e107-9.
- [125] Thabit H. Closed-loop Insulin Delivery in Inpatients With Type 2 Diabetes: A Randomised Parallel-Group Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:117-24.
- [126] Bally L. Fully Closed-Loop Insulin Delivery Improves Glucose Control of Inpatients With Type 2 Diabetes Receiving Hemodialysis. *Kidney Int* 2019;96:593-6.
- [127] Bally L, Thabit H, Hovorka R. Closed-Loop Insulin for Glycemic Control in Noncritical Care. *N Engl J Med* 2018;379:1970-1.
- [128] Schliess F, Heise T, Benesch C, et al. Artificial Pancreas Systems for People With Type 2 Diabetes: Conception and Design of the European CLOSE Project. *J Diab Sci Technol* 2019;13:261-7.
- [129] Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:836-45.

