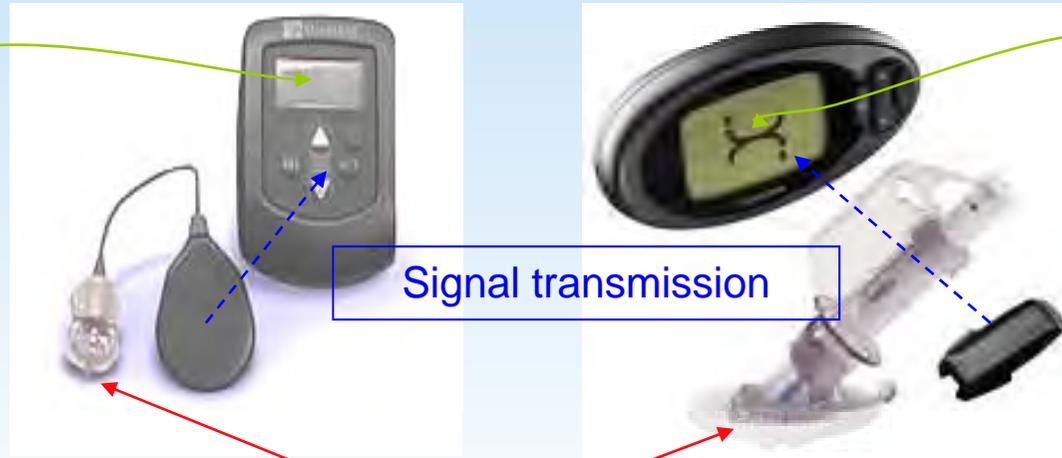


Les Modèles Actuels Donnent une Information sur le Glucose presque en Temps Réel



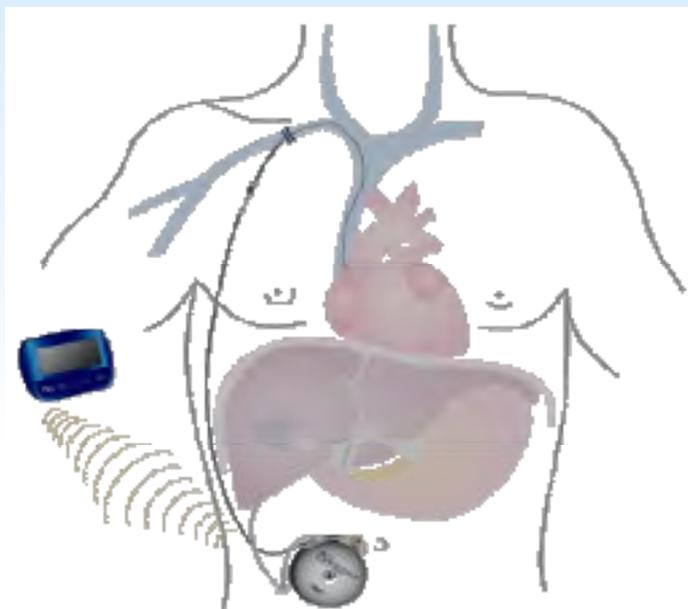
Implanted SC Glucose Sensor

Daily SMBG tests are requested for sensor signal calibration



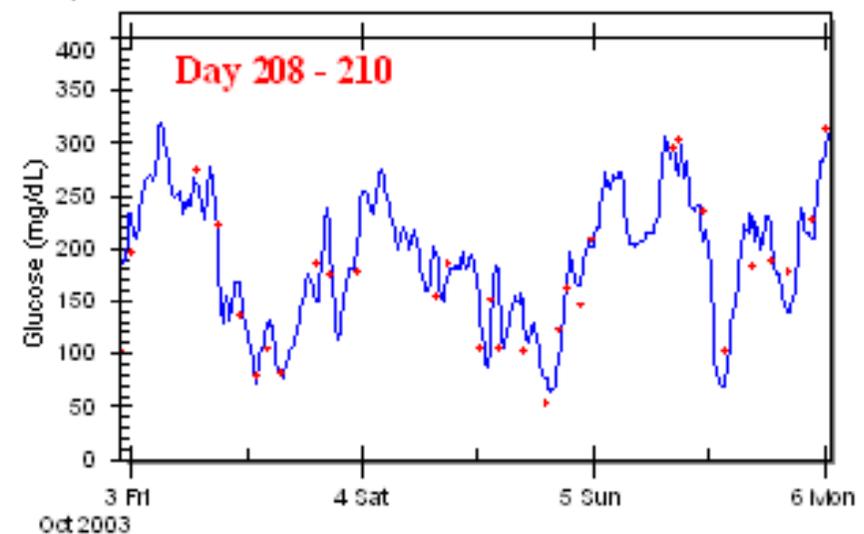
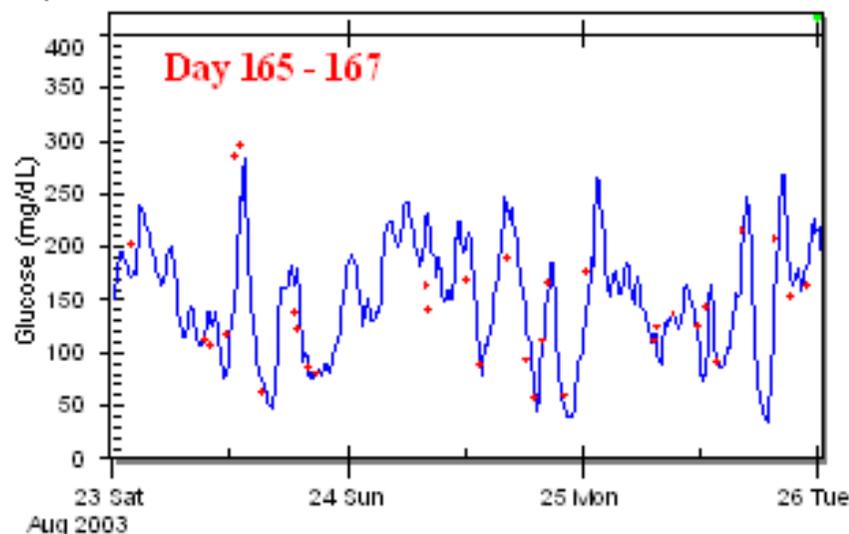
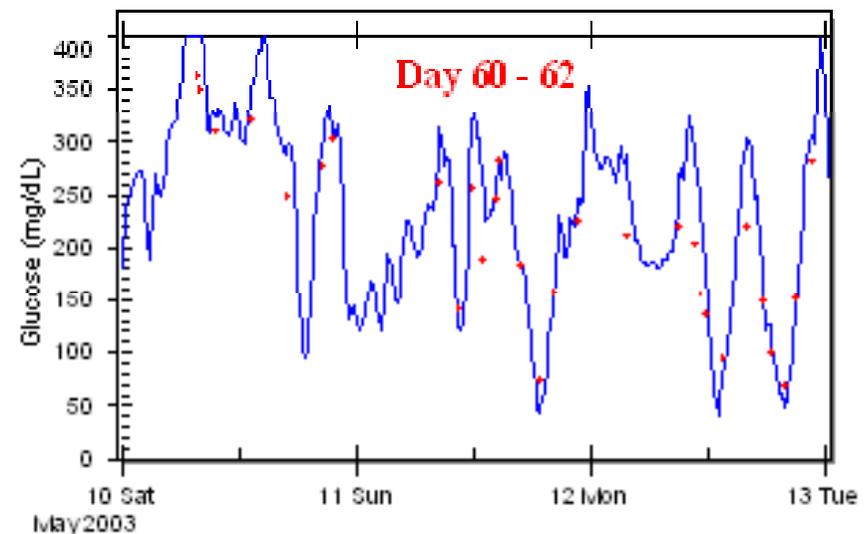
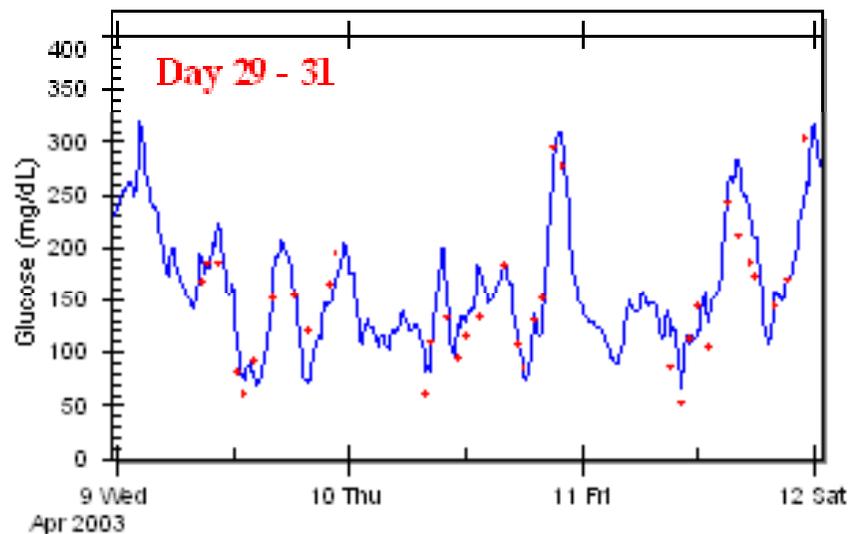
Estimated Blood Glucose Level is shown on monitor every 5 min +/- Glucose Trend

Capteur de Glucose Implantable (LTSS): une Option pour la Mesure de la Glycémie en Temps Réel



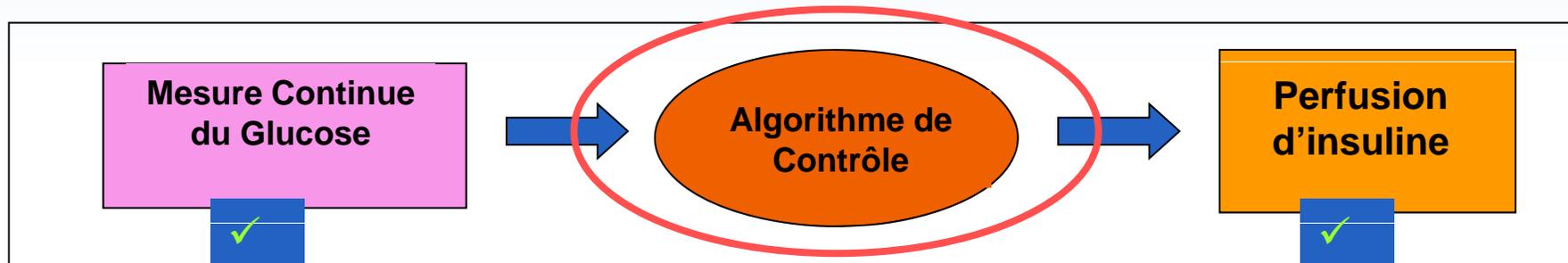
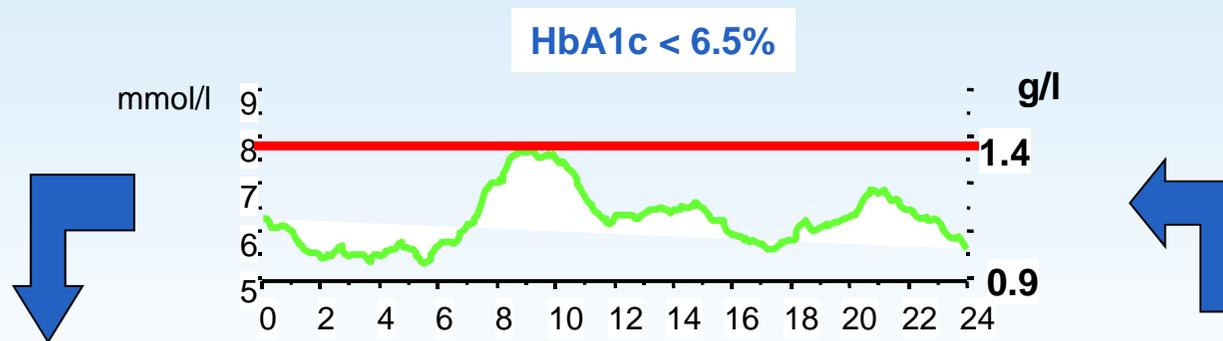
LTSS[®], MiniMed-Medtronic

Exactitude Durable de la Mesure Continue de la Glycémie par LTSS



E. Renard et al, personal data

Le Concept d'Insulinothérapie en Boucle Fermée

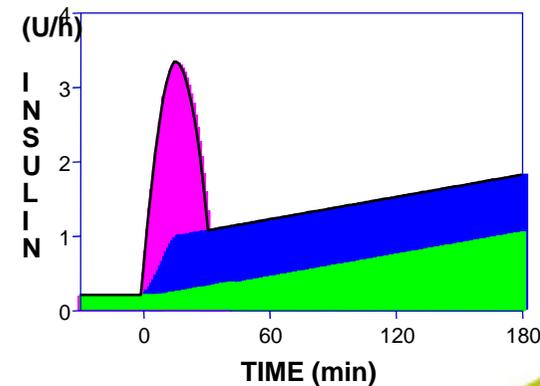
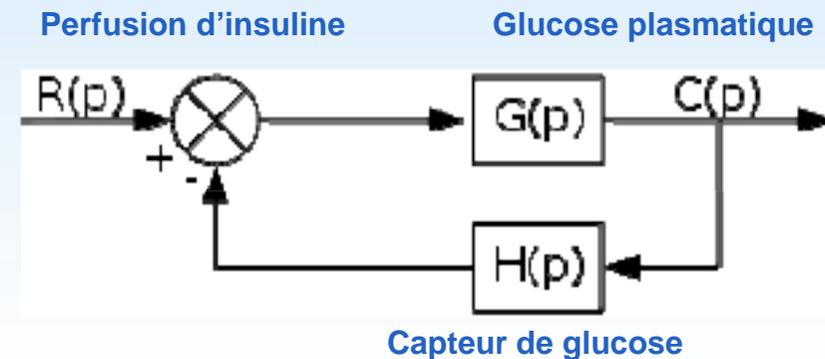


Boucle Fermée

Quel Type d'Algorithme Utiliser ?

● Rétrocontrôle (PID)

- Bien adapté pour la boucle fermée avec des dispositifs réactifs
- La perfusion d'insuline est adaptée selon :
 - La différence entre la glycémie actuelle et la glycémie-cible (**composante proportionnelle**)
 - Le temps durant lequel la glycémie est différente de la glycémie-cible (**composante intégrale**)
 - La variation du glucose à court-terme (**composante dérivée**)

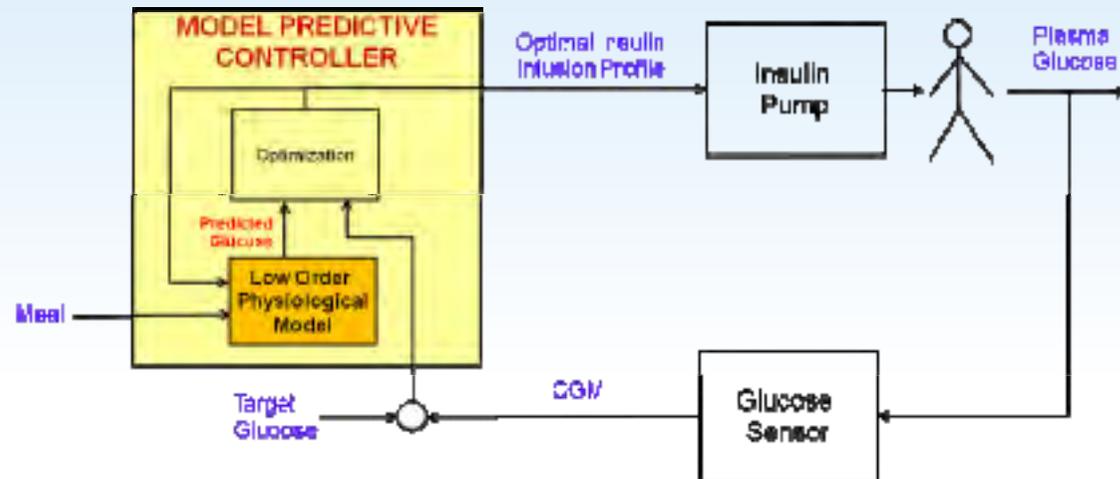


Quel Type d'Algorithme Utiliser ?

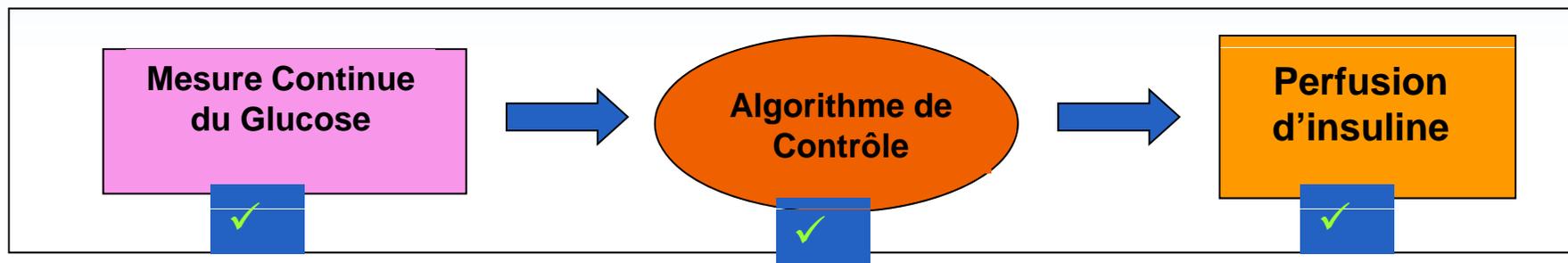
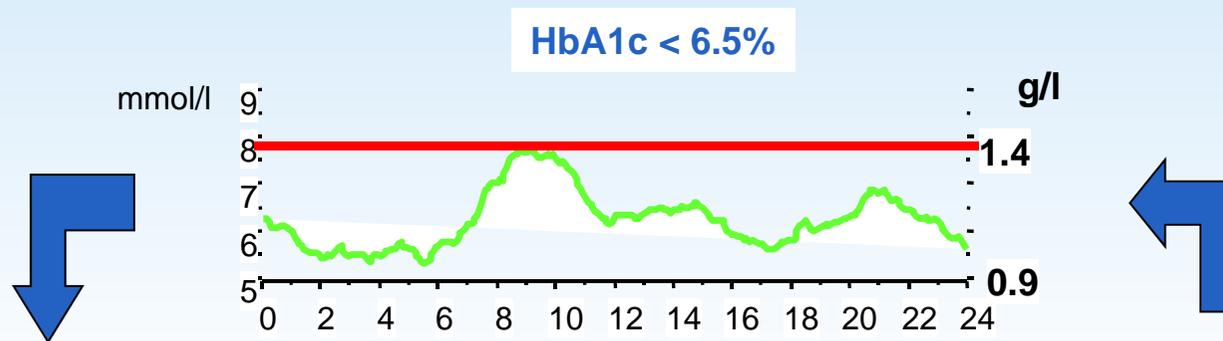
● Contrôle selon un Modèle Prédictif (MPC)

- Bien adapté pour la boucle fermée avec des dispositifs peu réactifs
- La perfusion d'insuline est réglée selon:

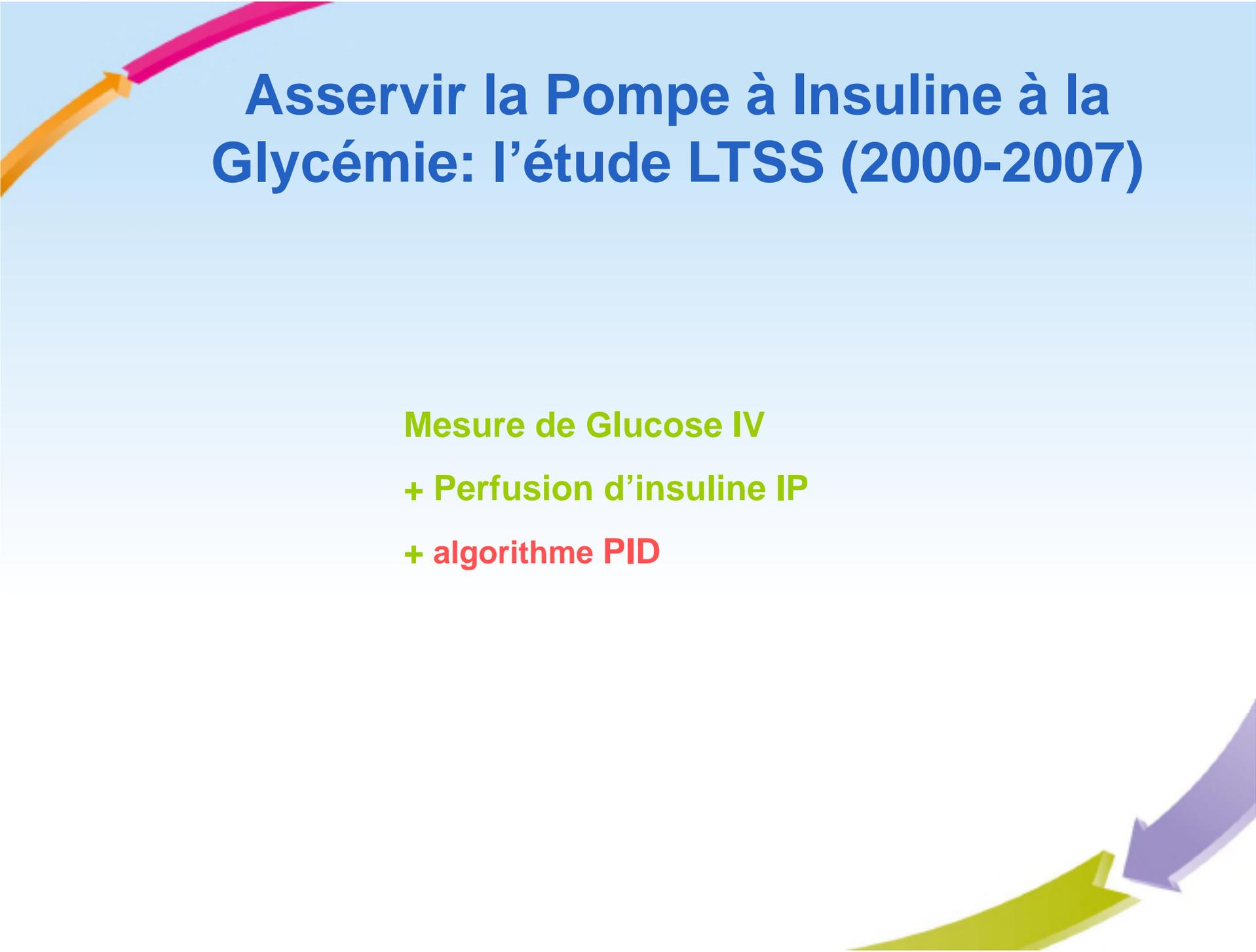
les relations observées entre les variations d'insuline et leurs effets sur la glycémie +/- modèle physiologique



Le Concept d'Insulinothérapie en Boucle Fermée



Boucle Fermée



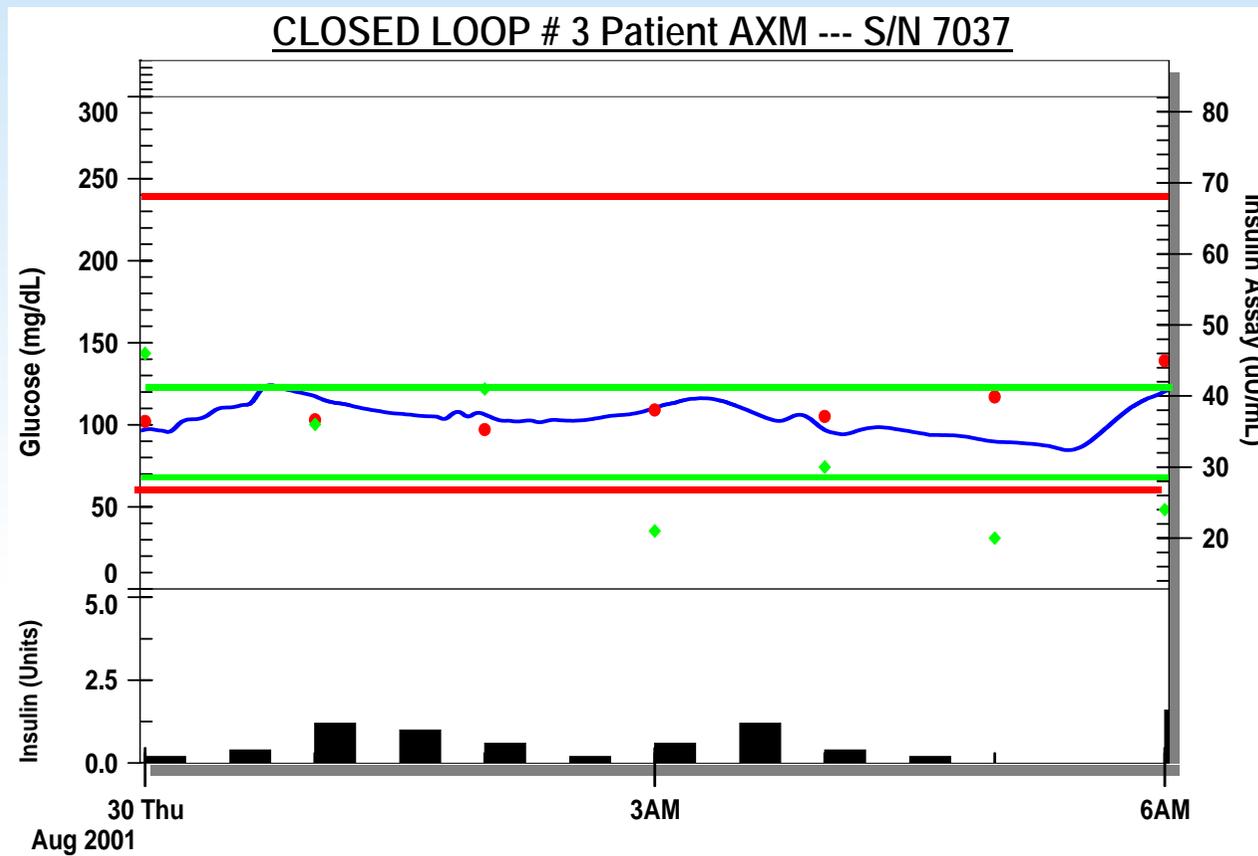
Asservir la Pompe à Insuline à la Glycémie: l'étude LTSS (2000-2007)

Mesure de Glucose IV

+ Perfusion d'insuline IP

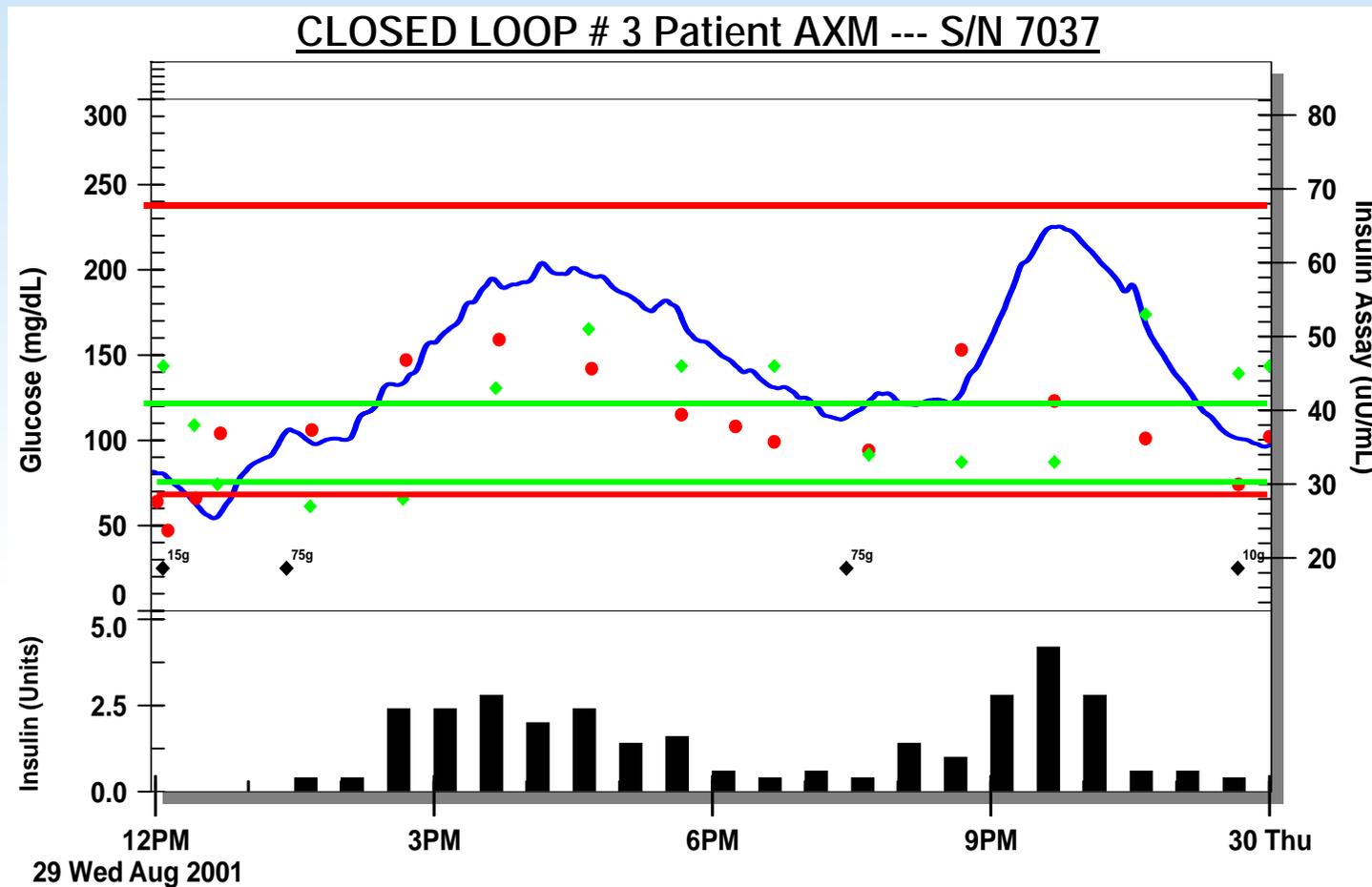
+ **algorithme PID**

Contrôle du Glucose par le LTSS durant la Nuit (0:00 – 06:00)



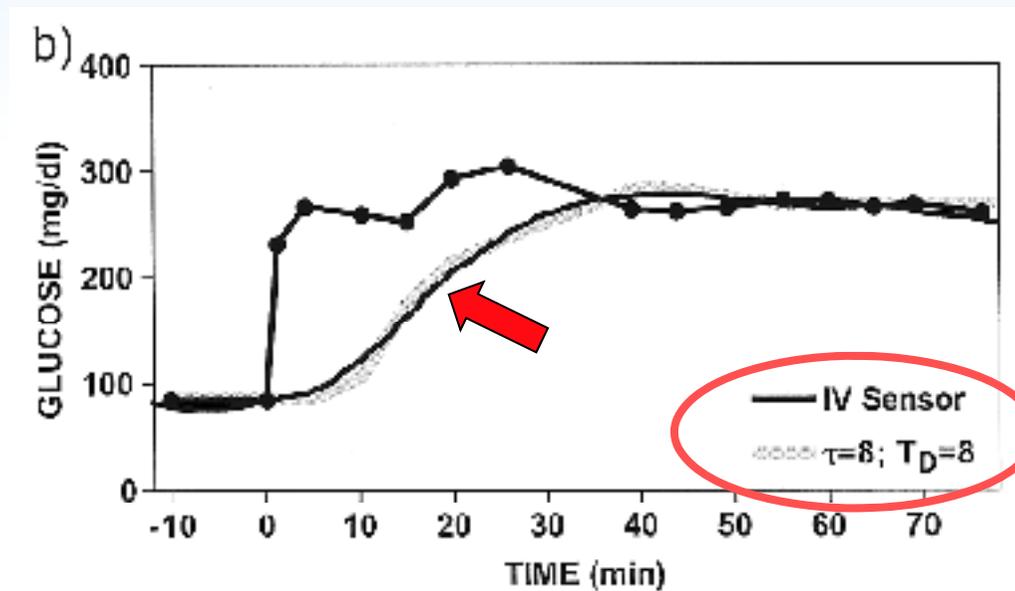
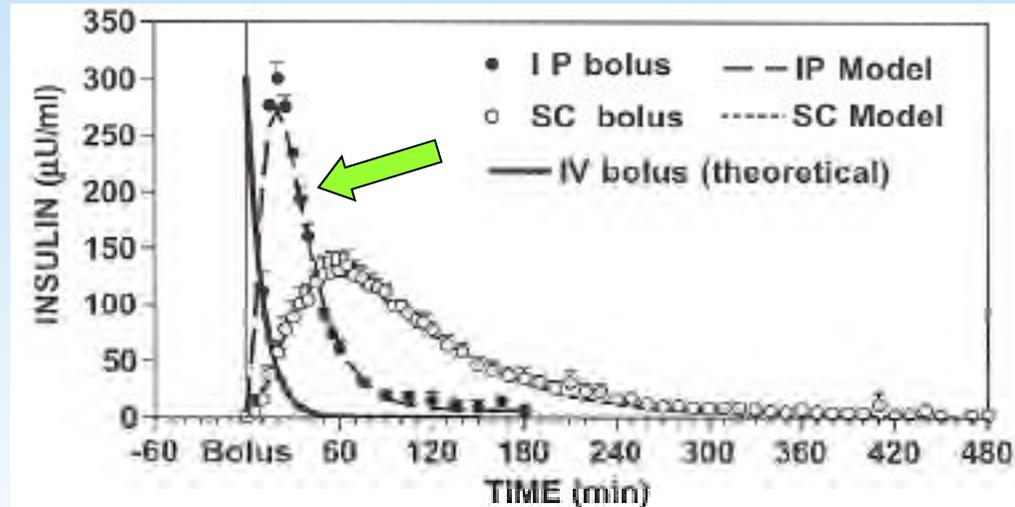
E. Renard et al, Diabetes Metab, 2006

Contrôle du Glucose par le LTSS de Midi à Minuit

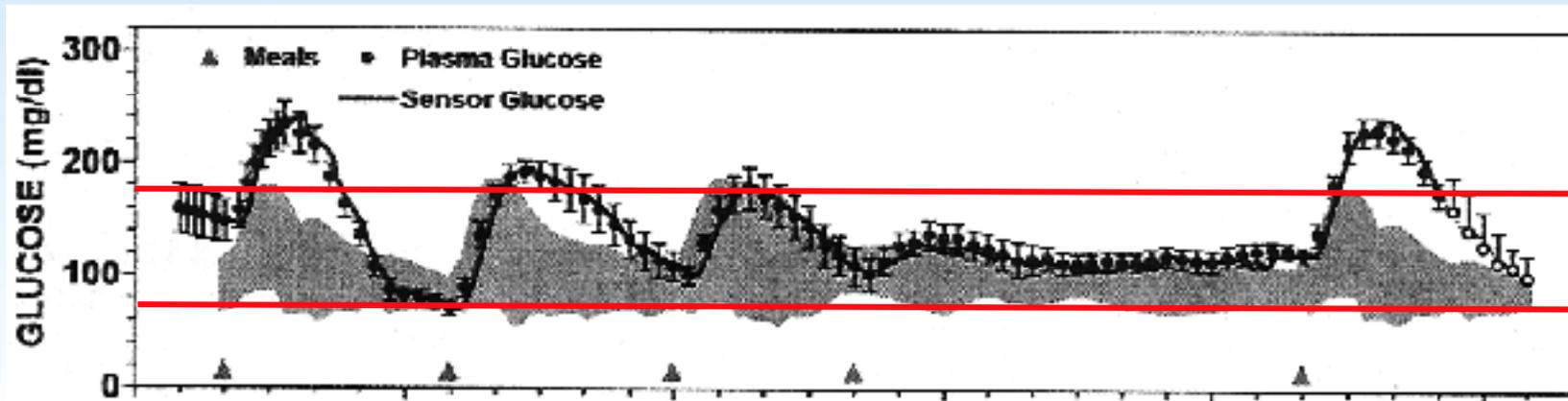


E. Renard et al, Diabetes Metab, 2006

Le Bénéfice d'une Meilleure Pharmacocinétique assurée par la Perfusion IP est perdu par la Mesure Retardée du Glucose par le Capteur implanté IV



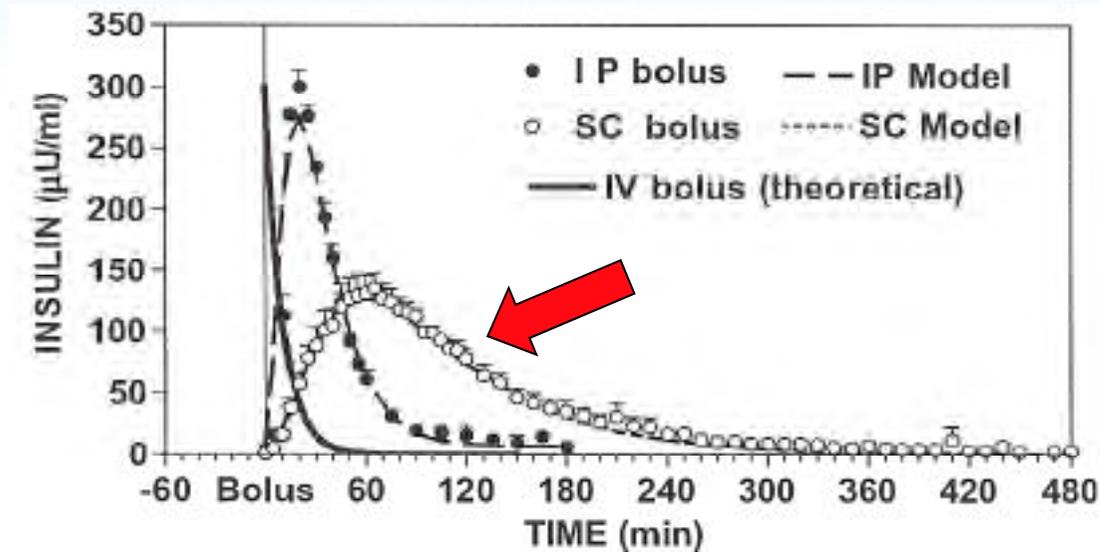
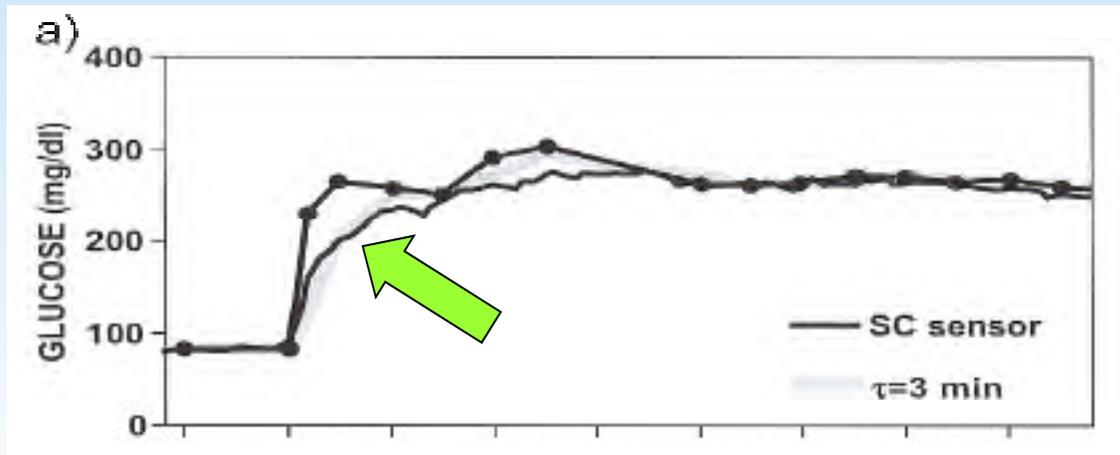
Essai de Faisabilité d'une Insulinothérapie en Boucle Fermée au moyen d'une Perfusion SC d'Insuline, d'une Mesure SC du Glucose et d'un Algorithme PID



- 10 type 1 diabetic patients, closed-loop for 30 hours vs. open-loop for 3 days
- Blood glucose: 133 +/- 63 vs. 133 +/- 52 mg/dl
- Time spent b/w 70 and 180 mg/dl: 75 vs. 63%
- Blood glucose < 60 mg/dl : similar

Steil GM et al, Diabetes, 2006; 55: 3344-50

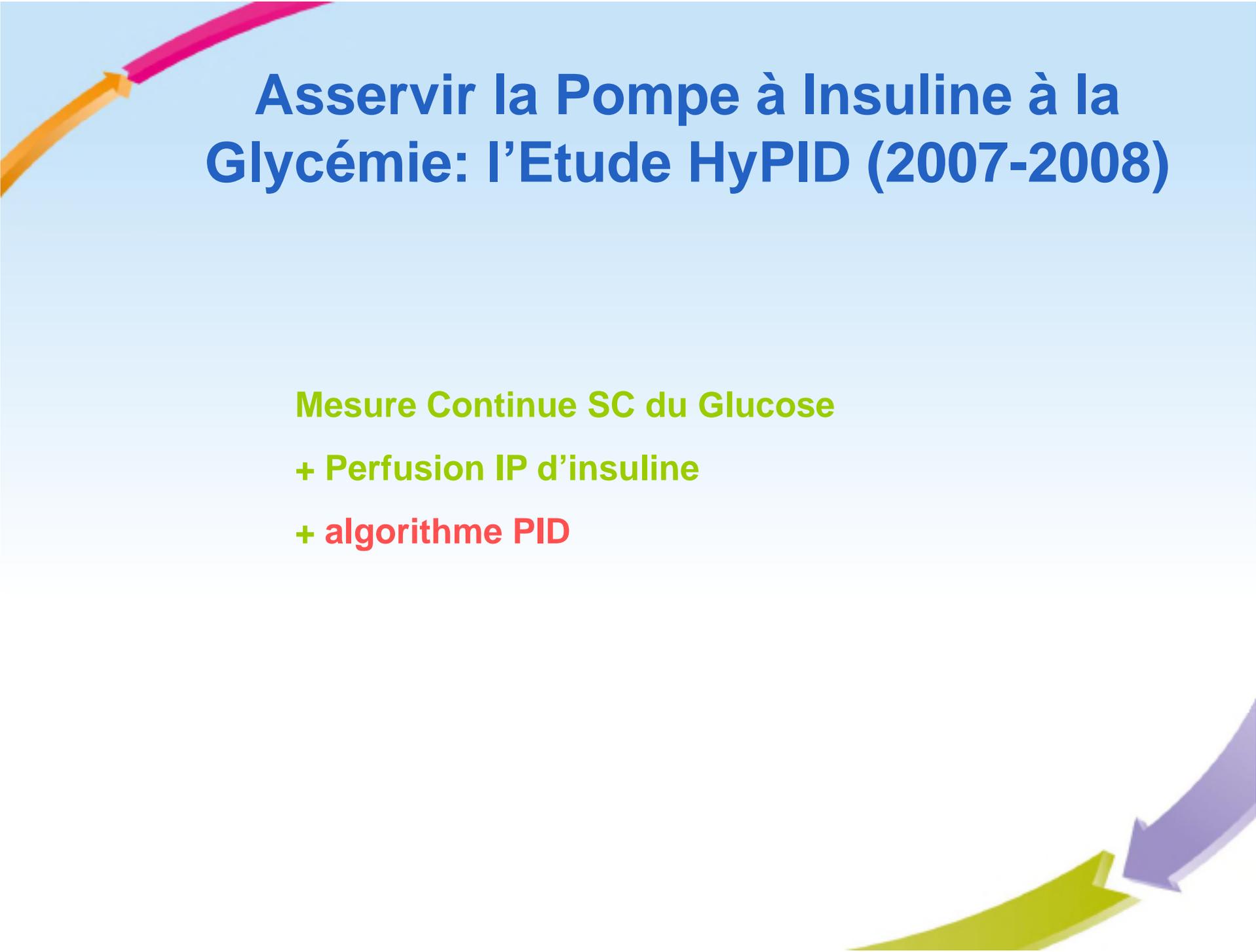
Le Délai d'Absorption et d'Action de l'Insuline SC altère le Bénéfice d'un Capteur SC Réactif





Comparaison entre une Boucle Fermée “SC-SC” Permanente et Semi-Permanente (Bolus manuel 15 min avant les Repas)

- 17 type 1 diabetic adolescents
- Closed-loop for 34 hours
- Full CL in 8 vs. Part-time CL in 9
- Blood glucose: 141 +/- 55 vs. 135 +/- 45 mg/dl (p=0,09)
- Diurnal blood glucose: 159 +/- 59 vs. 149 +/- 47 mg/dl (p=0,03)
- Nocturnal blood glucose: 112 +/- 28 vs. 111 +/- 27 mg/dl
- Post-meal peaks: 226 +/- 51 vs. 194 +/- 47 mg/dl (p=0,04)



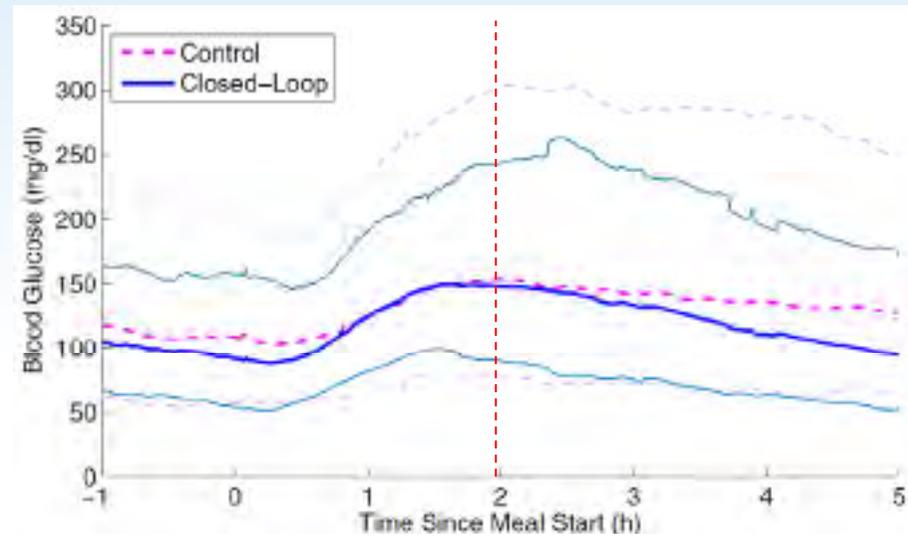
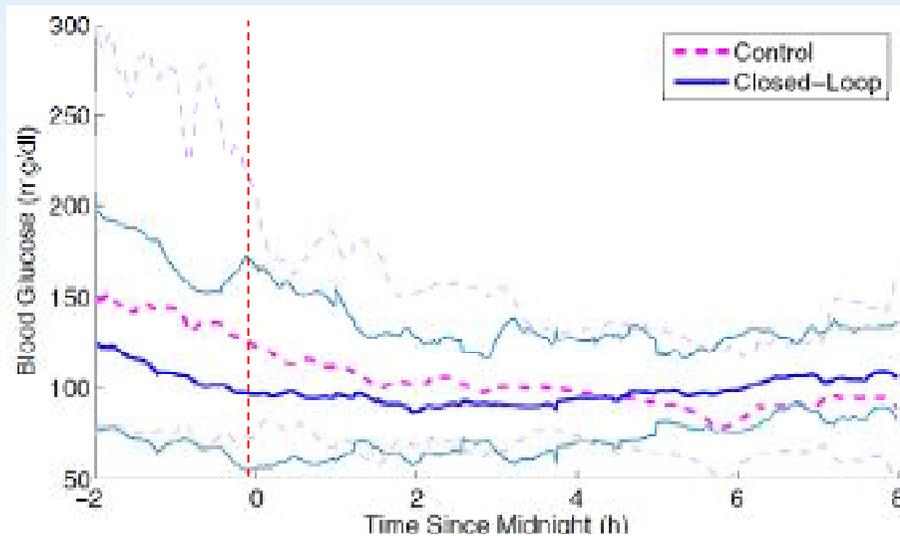
Asservir la Pompe à Insuline à la Glycémie: l'Etude HyPID (2007-2008)

Mesure Continue SC du Glucose

+ Perfusion IP d'insuline

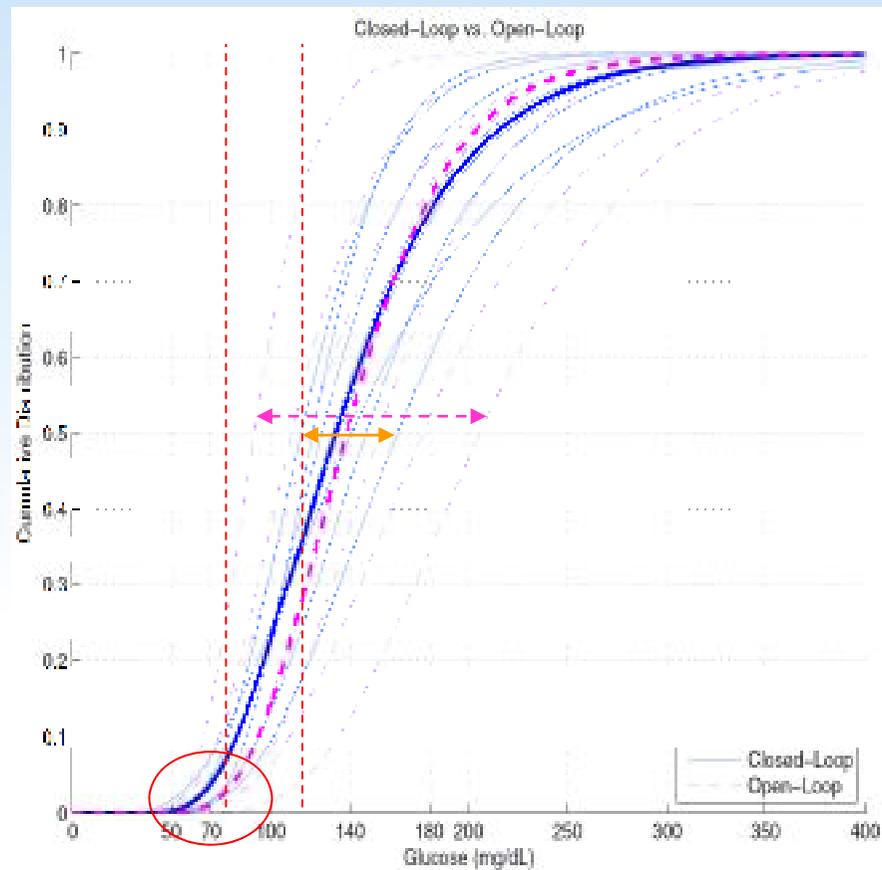
+ **algorithme PID**

Etude HyPID : Contrôle Nocturne et Post-Prandial

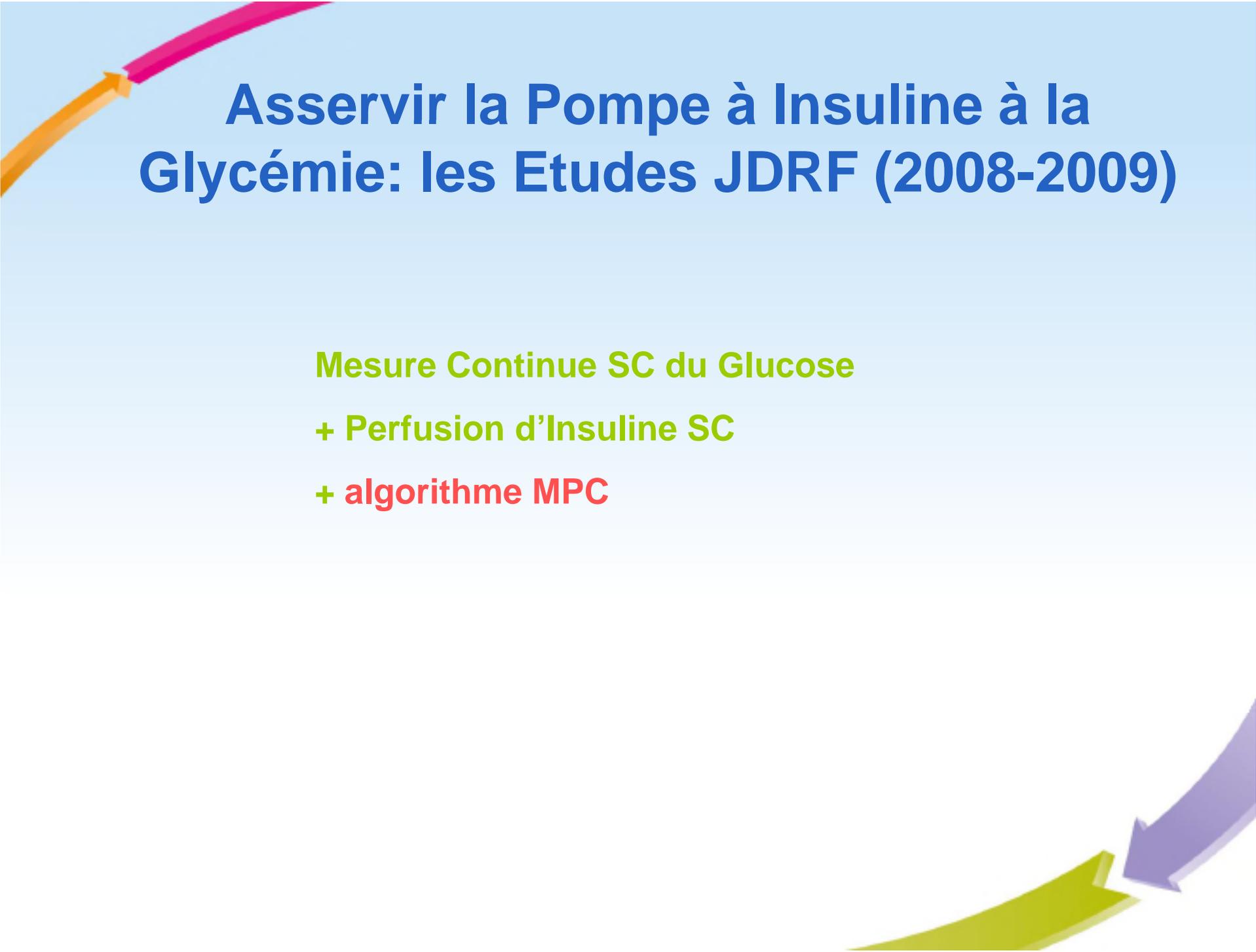


E. Renard et al, Diabetes Care, 2010

Etude HyPID : Distribution Cumulée de la Glycémie



E. Renard et al, Diabetes Care, 2010



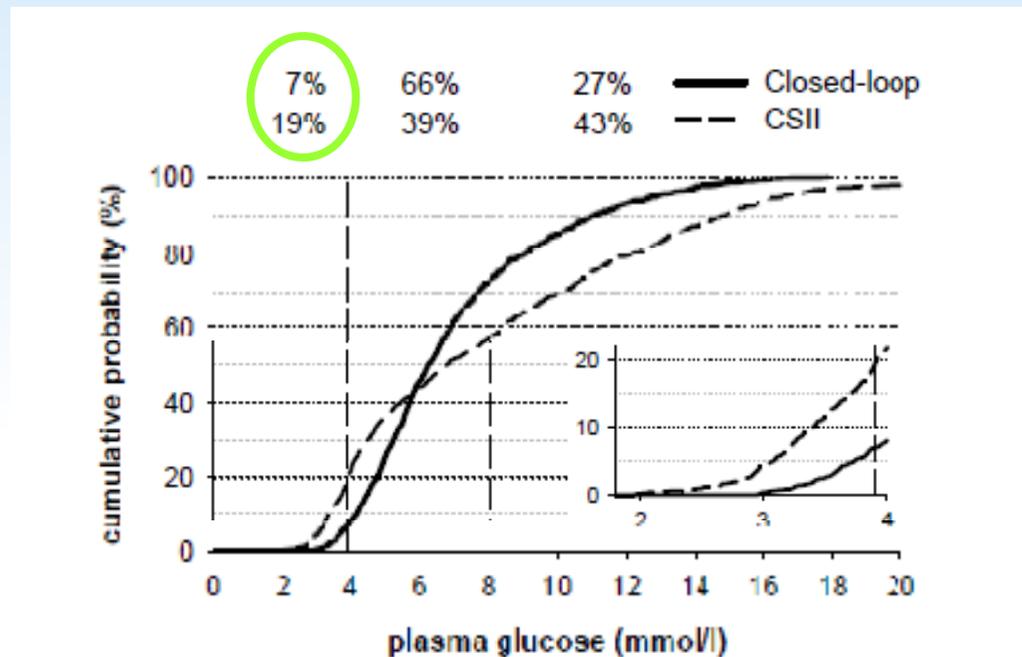
Asservir la Pompe à Insuline à la Glycémie: les Etudes JDRF (2008-2009)

Mesure Continue SC du Glucose

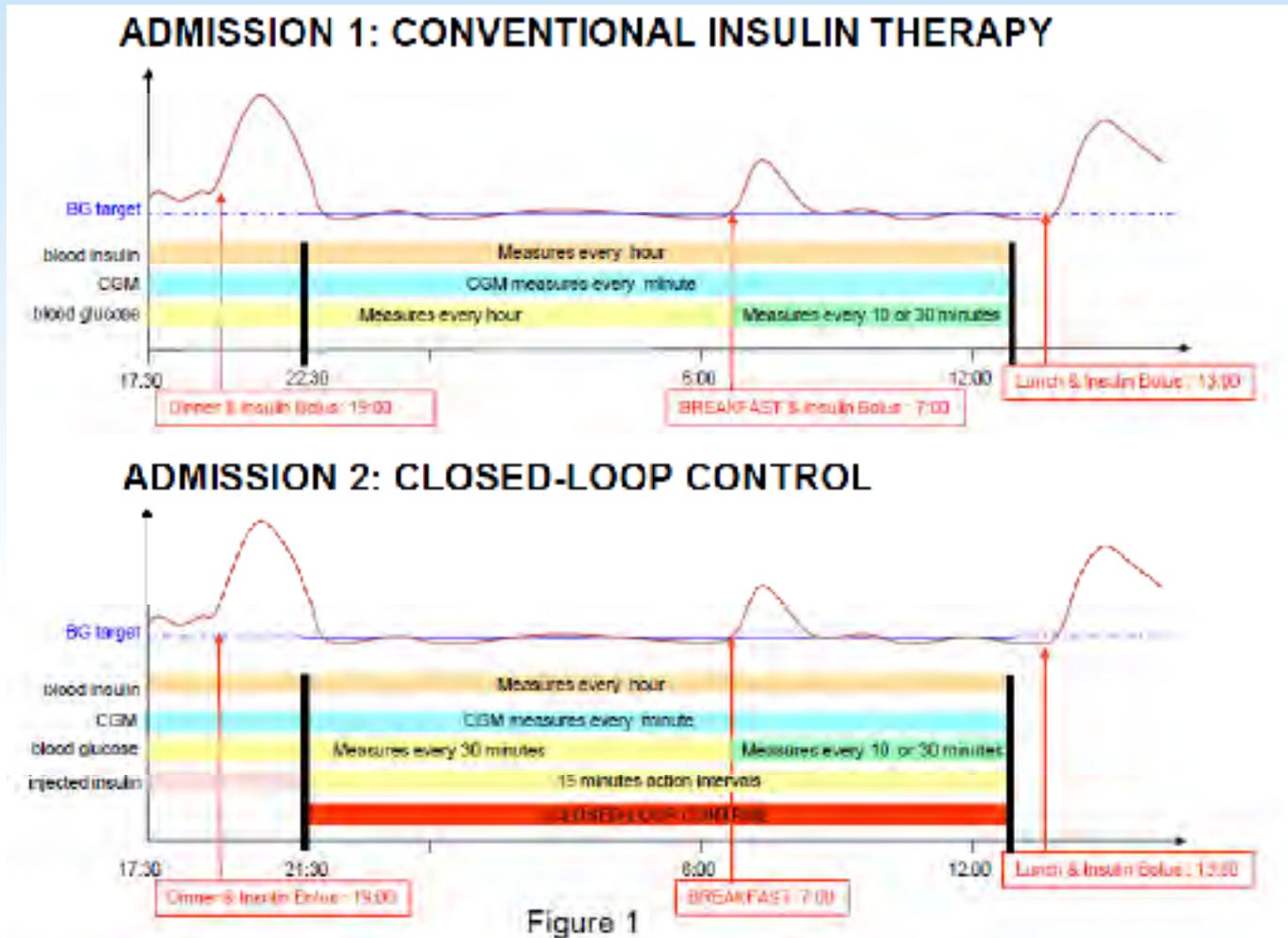
+ Perfusion d'Insuline SC

+ **algorithme MPC**

L'Expérience de Cambridge d'une Boucle Fermée Nocturne chez des Enfants et des Adolescents Diabétiques de Type 1: Temps réduit passé en hypoglycémie



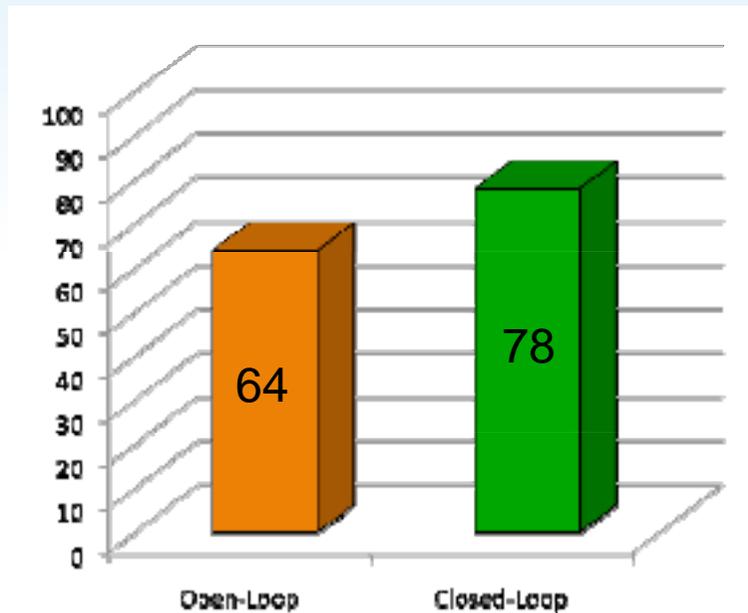
Essai Multi-national UVA/Padova/Montpellier (n = 24)



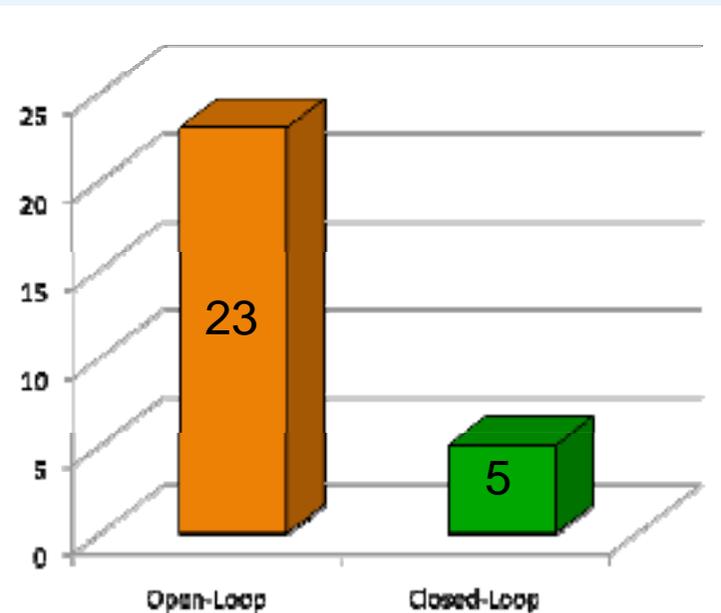
Etude Multi-Nationale d'Insulinothérapie en Boucle Fermée par voie SC utilisant un Algorithme MPC dans le Diabète de Type 1

Réduction *d'un facteur 5* des hypoglycémies nocturnes
Associée à un meilleur maintien de la glycémie dans la zone cible

Overnight % time within the target range of 70-140 mg/dl



Nocturnal hypoglycemic episodes (BG < 70 mg/dl)



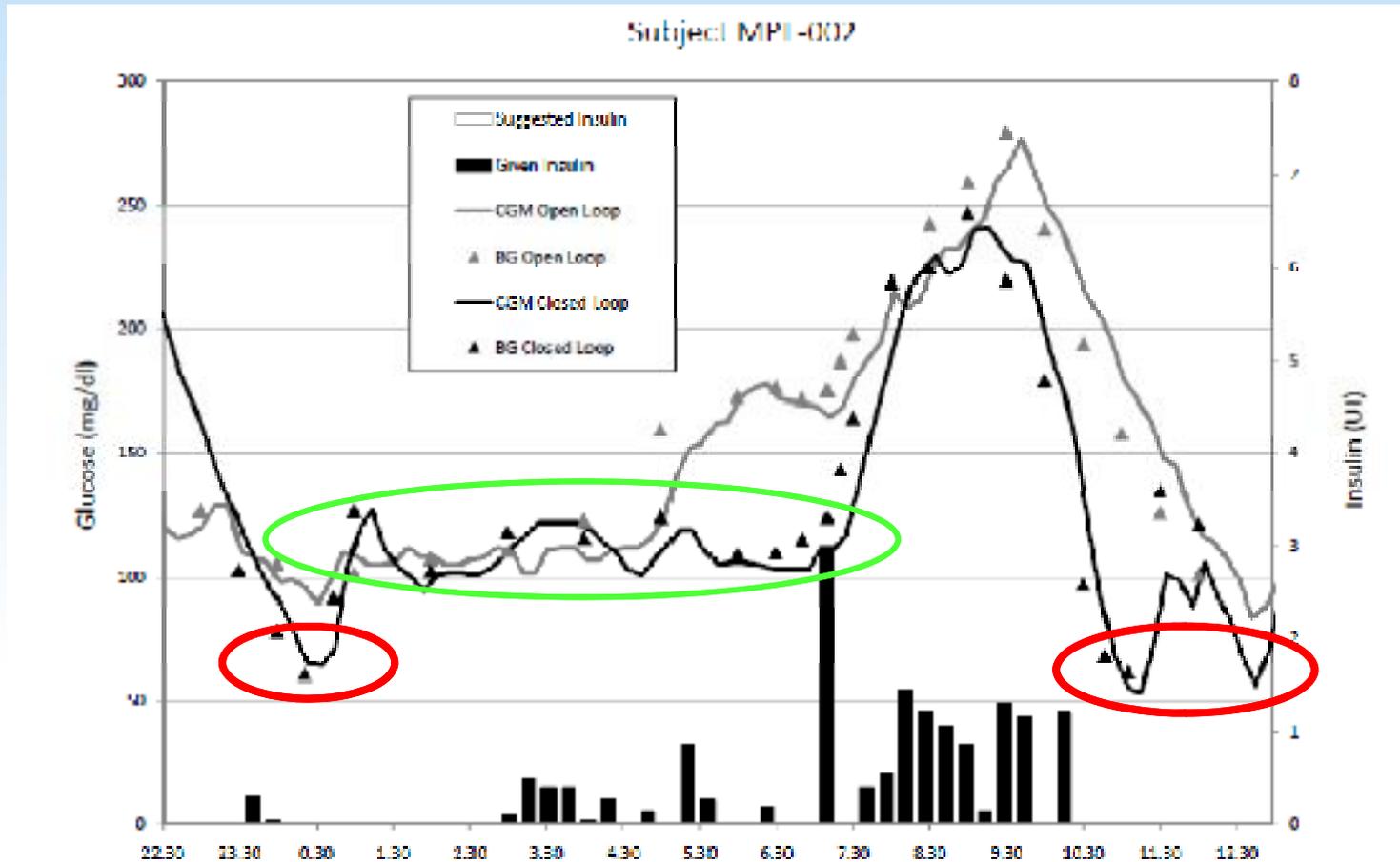
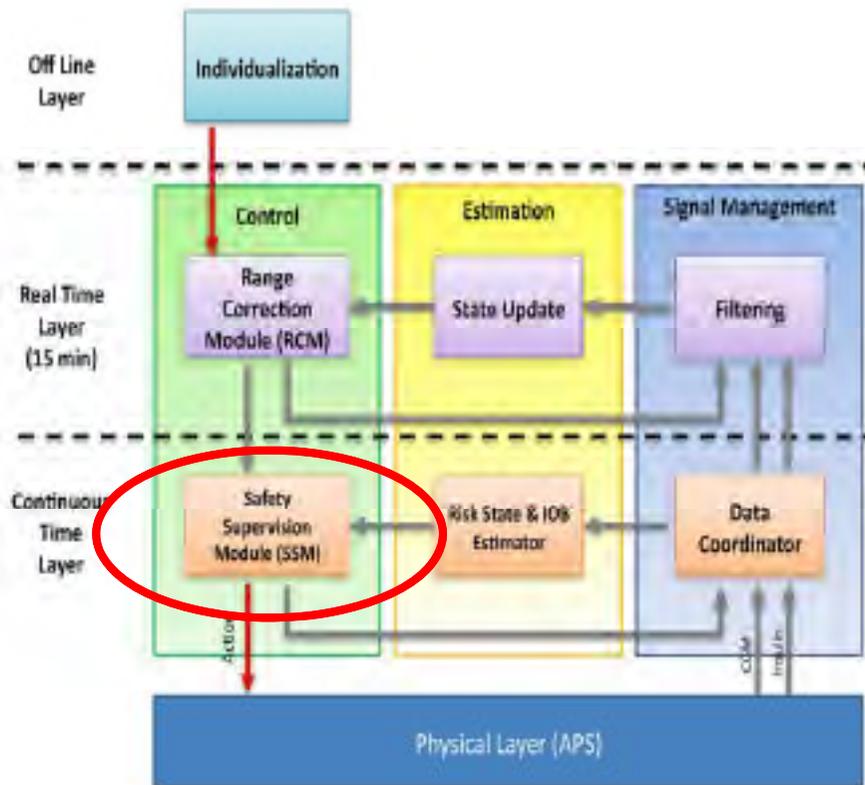


Figure 6

J Diabetes Sci Technol, 2009

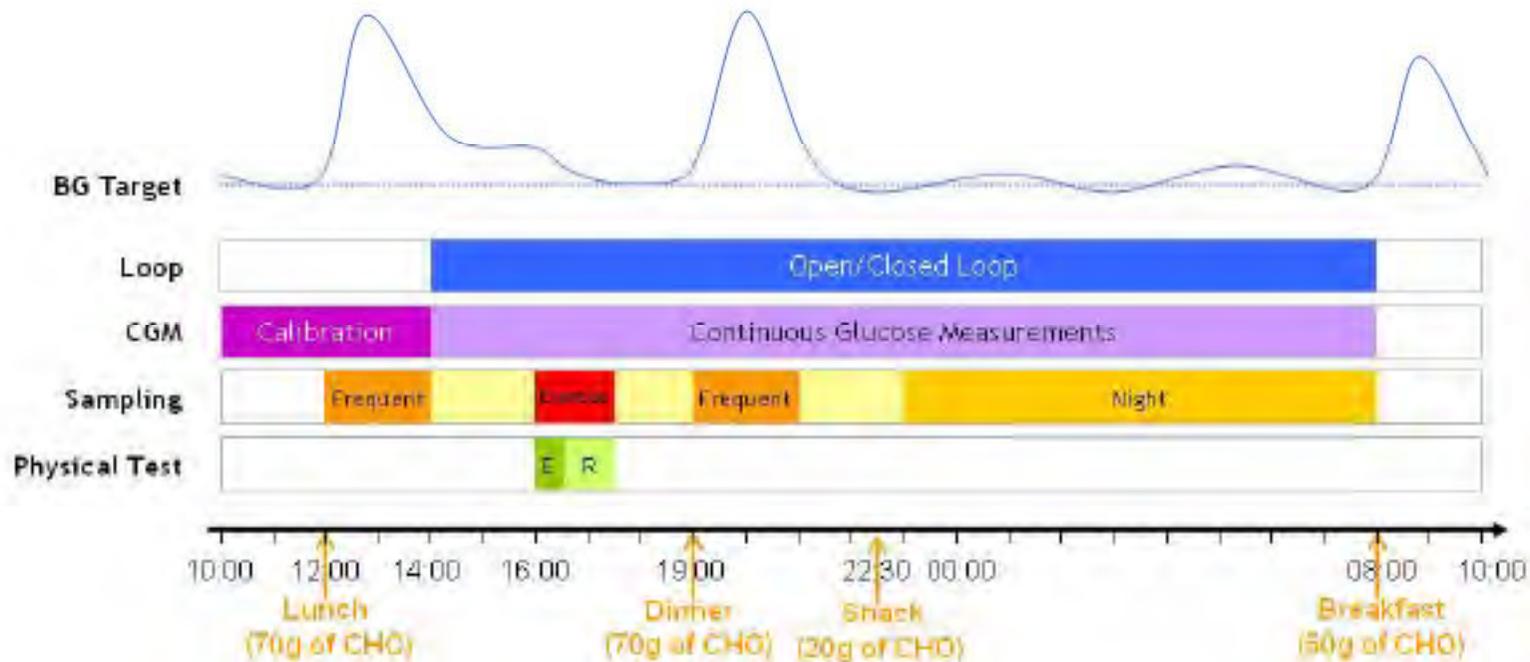
Safety Supervision Module (SSM)



- détecte le risque imminent d'hypoglycémie
- atténue la perfusion d'insuline
- intercepte les bolus qui nécessiteraient un resucrage
- réduit l'hyperglycémie en injectant automatiquement de façon horaire des bolus de correction calculés selon les caractéristiques individuelles

Essai Clinique évaluant le SSM

Visit 3 and 5 Schedule



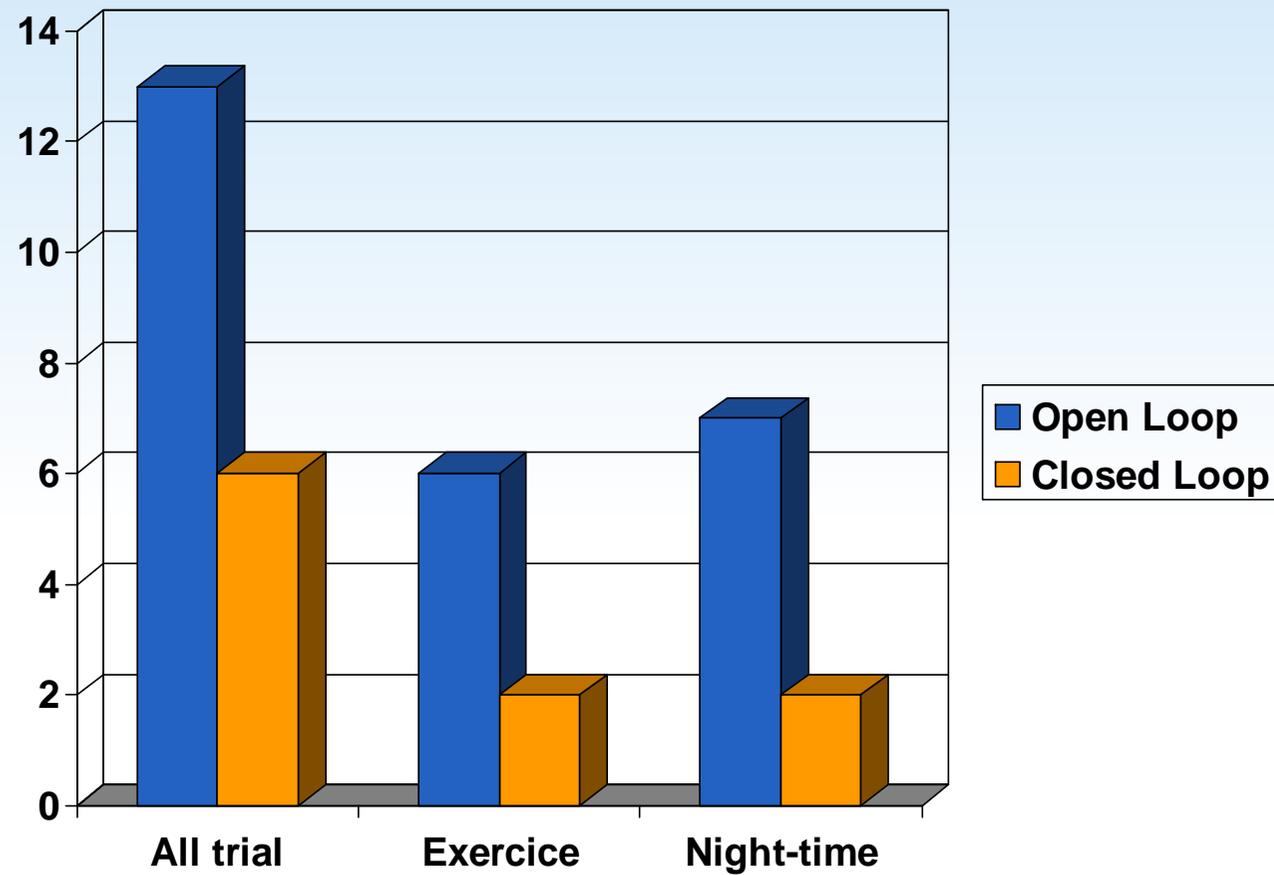
Physical Test:

- Exercise (E): 30 min of bicycle at 50% Pmax
- Recovery (R): 60 min lying down

Sampling:

- Normal: every 15 hour
- Frequent: every 10 min
- Exercise: every 5 min during 30 min, and every 10 min during 30 min
- Night: every hour

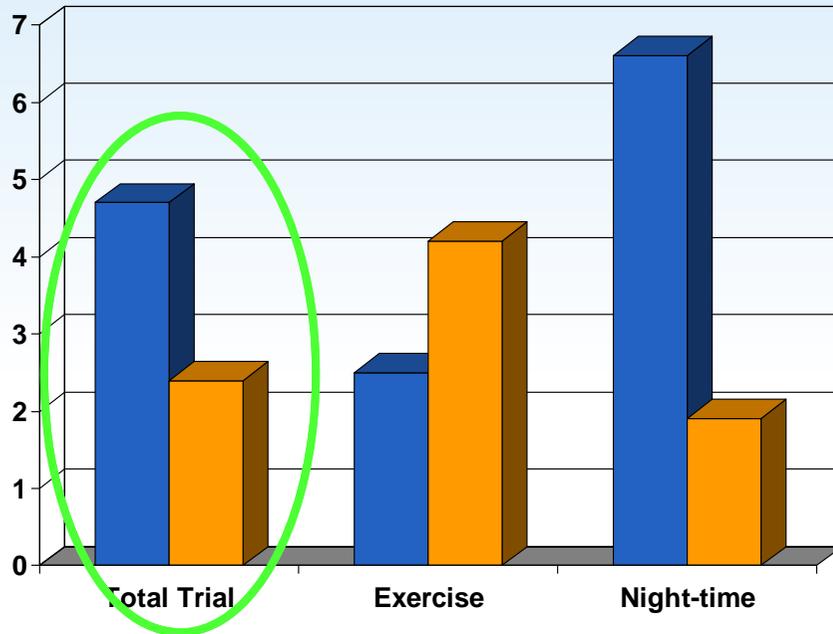
Resultats: Episodes Hypoglycémiques (n)



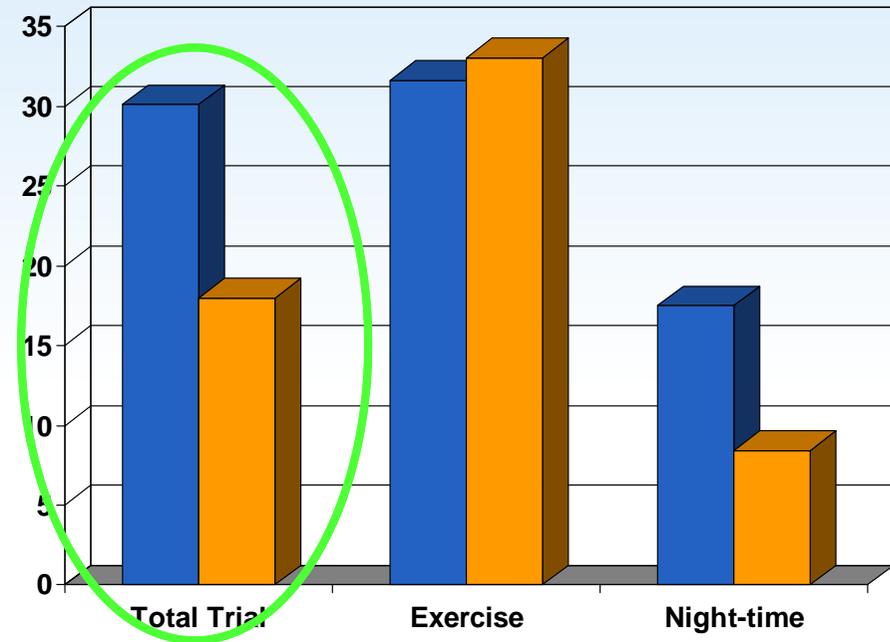
Deux fois moins d'hypoglycémies durant la boucle fermée

Resultats: Temps Passé en Dehors de l'Intervalle de Sécurité (%)

% time < 70 mg/dl



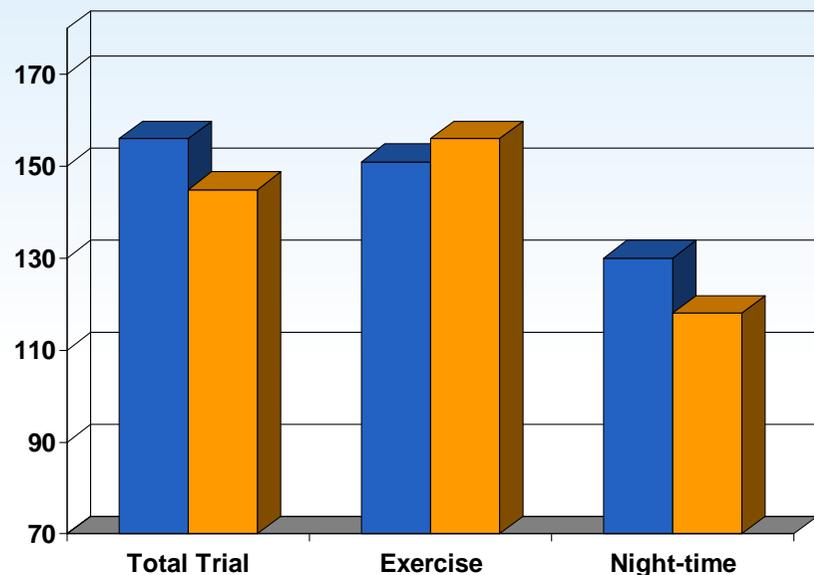
% time > 180 mg/dl



Deux fois moins de temps passé en hyper- et en hypoglycémie durant la boucle fermée

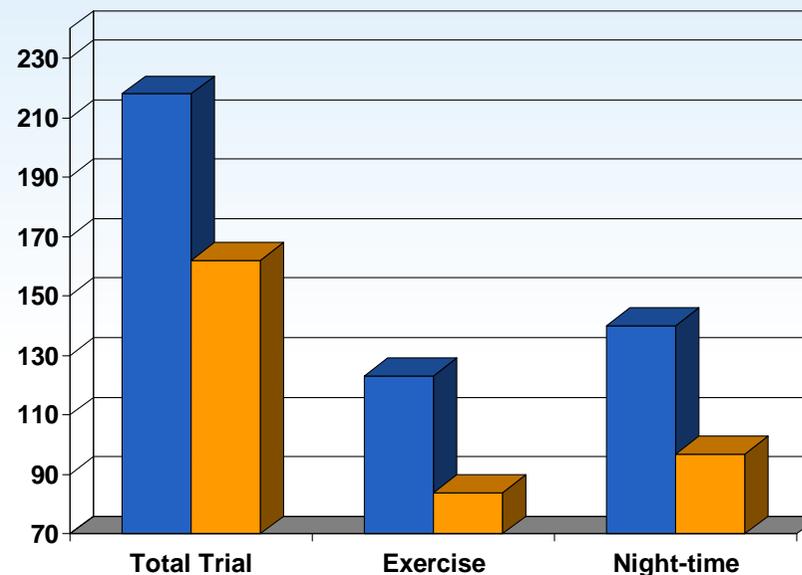
Resultats: Glycémie Moyenne et Chûte Glycémique Maximale à l'Exercice Physique

Mean BG (mg/dl)



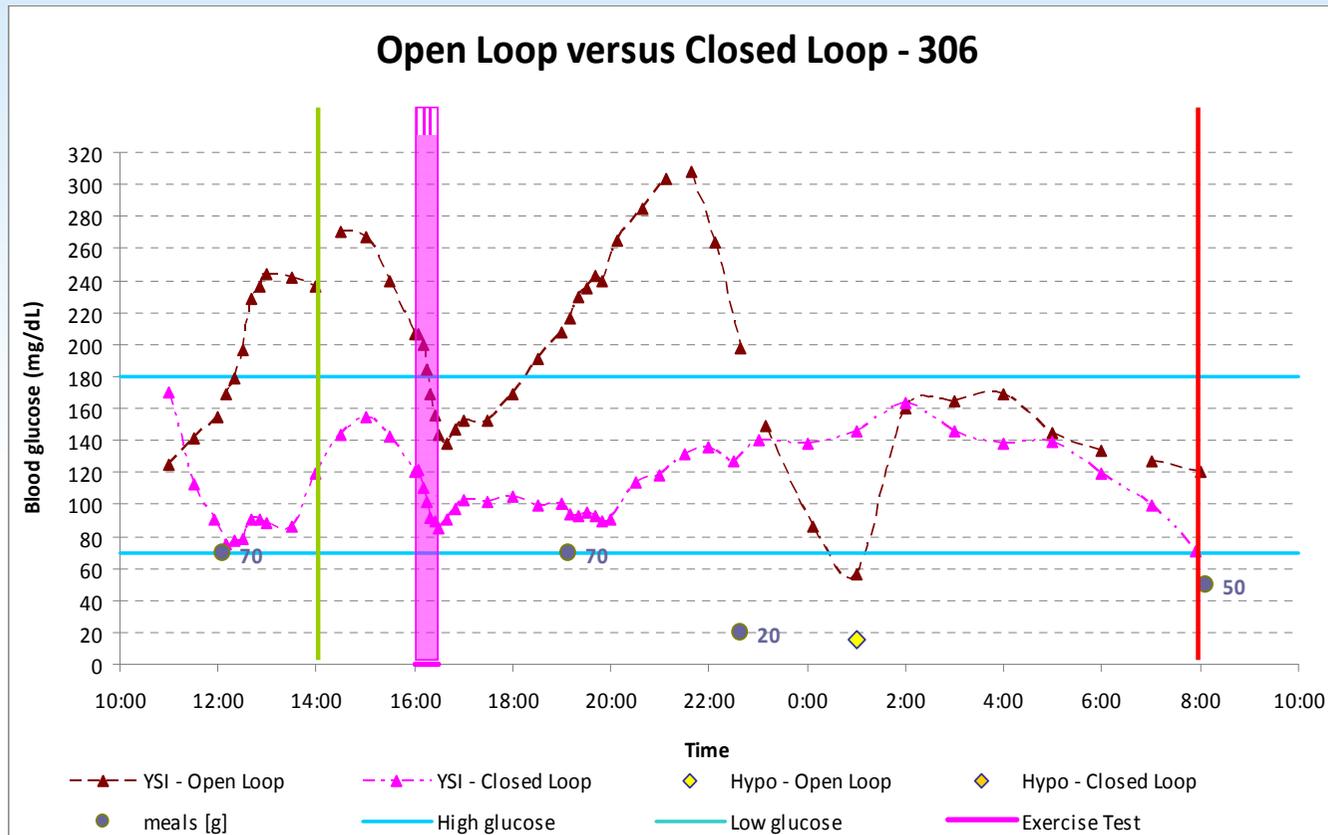
No significant difference

Maximal BG difference (mg/dl)

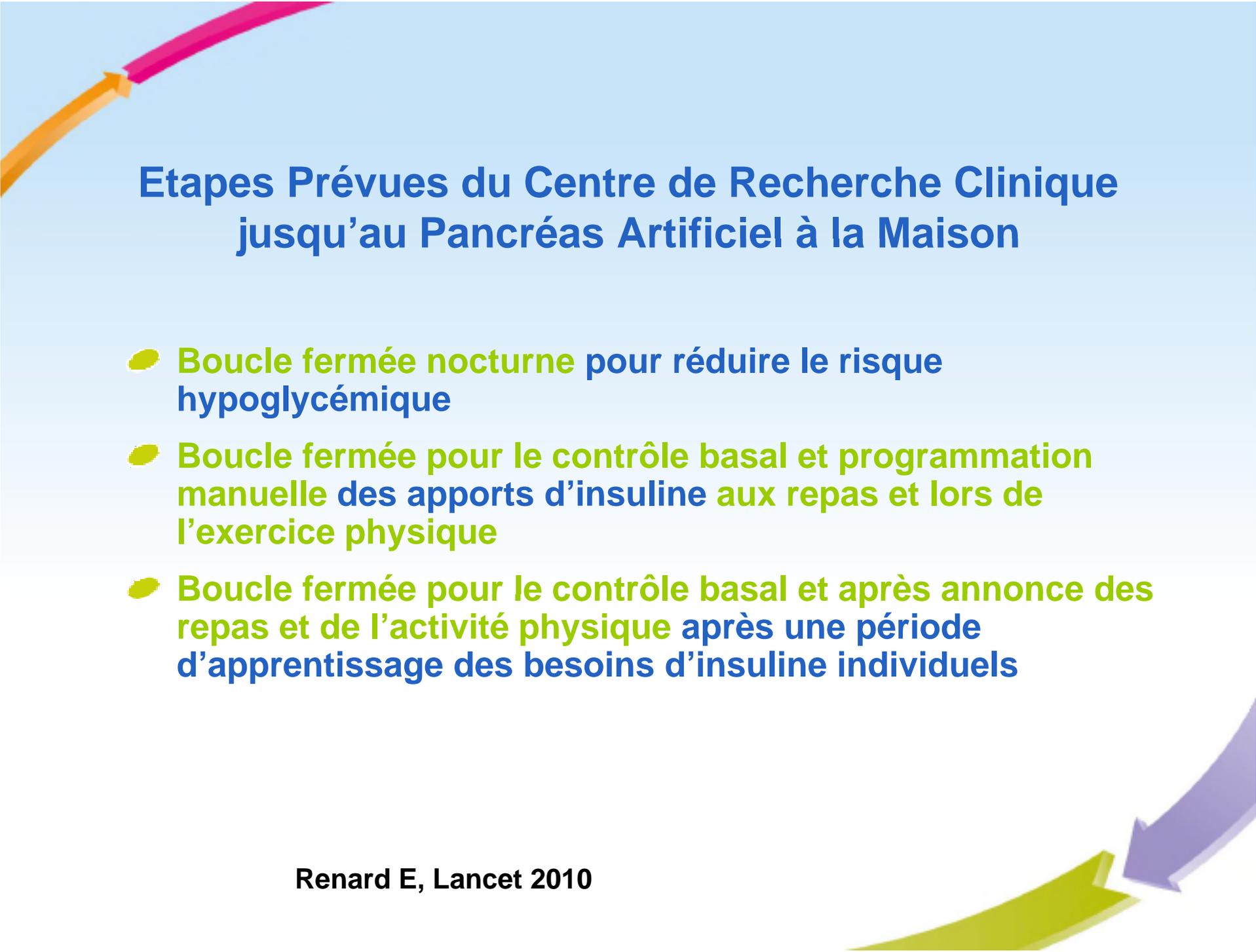


Significantly lower difference during exercise ($p < 0.046$)

Du Contrôle vers une Valeur Cible à un Contrôle vers un Intervalle Cible (JDRF Study UVA, Padova & Montpellier, 2009-2010)



E. Renard et al, personal data

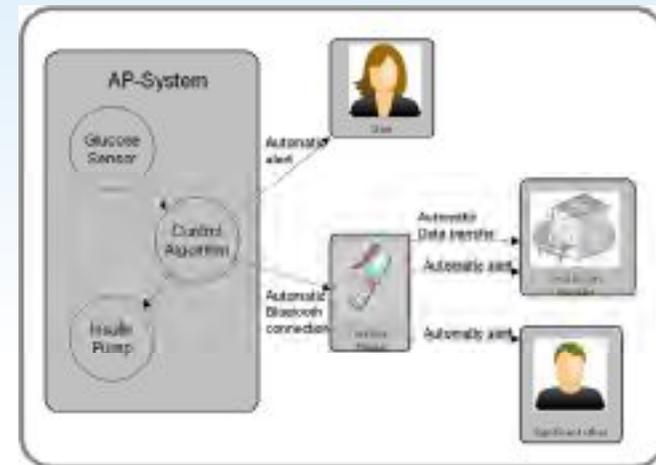
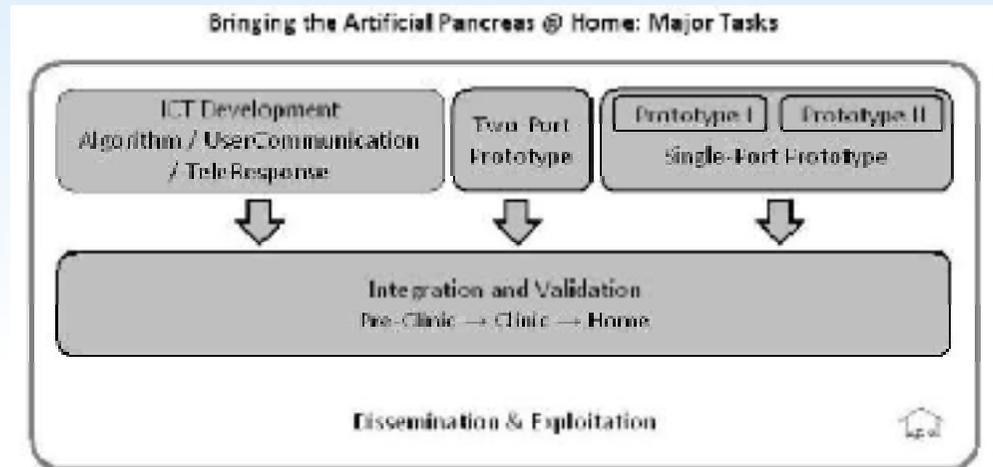


Etapes Prévues du Centre de Recherche Clinique jusqu'au Pancréas Artificiel à la Maison

- **Boucle fermée nocturne** pour réduire le risque hypoglycémique
- **Boucle fermée pour le contrôle basal et programmation manuelle des apports d'insuline aux repas et lors de l'exercice physique**
- **Boucle fermée pour le contrôle basal et après annonce des repas et de l'activité physique après une période d'apprentissage des besoins d'insuline individuels**

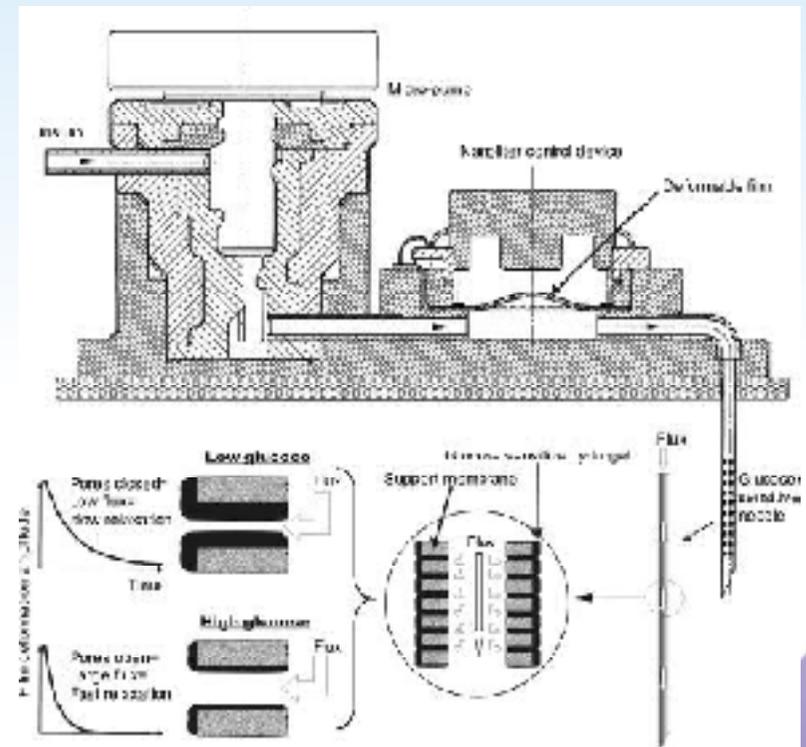
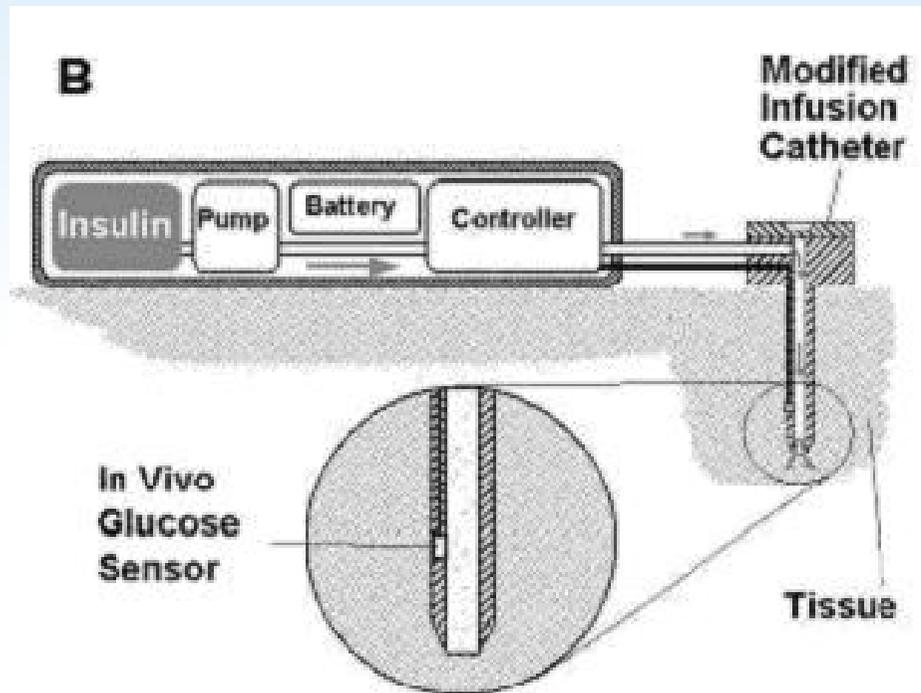


Le Projet Européen AP@home (2010-2014)





Bringing the Artificial Pancreas @ home: Testing of one-port systems





La Quête du Pancréas Artificiel doit continuer !

- HbA1c proche de la normale
- Faible variabilité de la glycémie
- Intervention humaine minimale
- Qualité de vie optimale