



HAL
open science

Insulinothérapie en boucle fermée chez le sujet atteint de diabète de type 1 : efficacité en vie réelle pour réduire l'incidence des hypoglycémies liées à l'activité physique

Sylvia Franc

► To cite this version:

Sylvia Franc. Insulinothérapie en boucle fermée chez le sujet atteint de diabète de type 1 : efficacité en vie réelle pour réduire l'incidence des hypoglycémies liées à l'activité physique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASW003 . tel-03935755

HAL Id: tel-03935755

<https://theses.hal.science/tel-03935755>

Submitted on 12 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Insulinothérapie en boucle fermée chez le
sujet atteint de diabète de type 1 :
Efficacité en vie réelle pour réduire
l'incidence des hypoglycémies liées à
l'activité physique

Closed-loop insulin therapy in type 1 diabetes:
Real-life effectiveness in reducing the incidence exercise-related
hypoglycemia

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 566
Sciences du sport, de la motricité, et du mouvement humain (SSMMH)
Spécialité de doctorat : Science du sport et du mouvement humain
Graduate school : Sport, Mouvement, Facteurs Humains
Réfèrent : Université d'Evry Val d'Essonne

Thèse préparée dans l'unité de Recherche **Laboratoire de biologie de l'exercice pour
la performance et la sante (LBEPS)**, Université Paris-Saclay, Université Evry
et au **Centre d'étude et de recherche sur l'intensification du traitement du
diabète (CERITD)**

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 05 juillet 2022, par

Sylvia FRANCO

Composition du Jury

Bogdan CATARGI Professeur, CHU de Bordeaux	Président et rapporteur
Elsa HEYMAN Professeure, Université de Lille	Rapporteur & examinatrice
Karine COUTURIER Docteure Université Grenoble Alpes	Examinatrice
Alexandra MALGOYRE Docteure, Université Paris-Saclay	Examinatrice
Claire THOMAS-JUNIUS Professeure, Université Paris-Saclay	Directrice de thèse
Guillaume CHARPENTIER Praticien Hospitalier	Co-encadrant de thèse

Titre : Insulinothérapie en boucle fermée chez le sujet atteint de diabète de type 1 :
Efficacité en vie réelle pour réduire l'incidence des hypoglycémies liées à l'activité physique

Mots clés : Diabète de type 1 - Activité physique - Exercice - Boucle fermée - Pancréas artificiel - Hypoglycémie

Résumé :

Introduction. Le système d'insulinothérapie en boucle fermée (BF) est un dispositif médical qui automatise l'administration d'insuline en fonction de la glycémie, à l'image du pancréas humain. Si les dispositifs actuels de BF contrôlent très bien la glycémie la nuit et à jeun, ils restent en difficulté pour contrôler les éléments perturbateurs que sont l'alimentation et l'activité physique (AP), et ceux-ci doivent être déclarés de façon anticipée (BF hybride). Si la gestion des repas est bien avancée, beaucoup d'aspects liés à l'AP restent à approfondir. L'AP régulière est bénéfique pour les patients atteints de diabète de type 1 (DT1), car elle réduit leur risque cardiovasculaire, améliore globalement leur contrôle glycémique (réduction de HbA1c et des besoins en insuline), et améliore leur bien-être. Cependant, la peur de l'hypoglycémie est un obstacle majeur qui limite leur pratique d'AP.

Objectifs. Ce travail poursuit un triple objectif : (i) démontrer l'efficacité et la tolérance du système d'insulinothérapie en BF DBLG1 pour assurer le contrôle glycémique du sujet atteint de DT1, (ii) évaluer l'efficacité de ce système pour prévenir les hypoglycémies induites par l'AP, et (iii) déterminer les facteurs explicatifs d'une éventuelle efficacité thérapeutique.

Contribution personnelle. Deux études en conditions de vie réelle ont démontré que le système d'insulinothérapie en BF DBLG1 augmente significativement le temps dans la cible glycémique par rapport à la thérapie standard (boucle ouverte). Deux autres études en vie réelle ont montré la réduction de l'incidence des hypoglycémies liées à l'AP par le système DBLG1. Des ajustements des doses d'insuline et la recommandation d'un apport préventif en glucides expliquent probablement ce bénéfice thérapeutique.

Limitations de la BF. Bien qu'automatisés, les systèmes d'insulinothérapie en BF nécessitent encore que l'utilisateur déclare la teneur en glucides de ses repas et son AP pour ajuster efficacement l'administration d'insuline.

Perspectives. Plusieurs travaux en cours sont consacrés au développement de systèmes en BF implémentant détection et gestion entièrement automatisées de l'AP et des repas.

Conclusions. Le nouveau système d'insulinothérapie en BF DBLG1 réduit notablement l'hypoglycémie induite par l'AP, en ajustant l'administration d'insuline et en recommandant un apport préventif en glucides.

Title: Closed-loop insulin therapy in subjects with type 1 diabetes:
Real-life efficiency in reducing the incidence of hypoglycemia related to physical activity

Keywords: Type 1 diabetes - Physical activity - Exercise - Closed loop - Artificial pancreas – Hypoglycemia

Abstract:

Introduction. The closed-loop (BF) insulin therapy system is a medical device that automates the delivery of insulin based on blood sugar levels, like the native pancreas. While current BF devices control glycemia very well at night and at fasting state, they remain in trouble in controlling such disruptive elements as diet and physical activity (PA), and these must be declared in advance (hybrid CL). Although the management of meals is well advanced, many aspects related to PA remain to be studied in depth. Regular PA is beneficial for patients with type 1 diabetes (T1D), as it reduces their cardiovascular risk, improves their overall glycemic control (reduction of HbA1c and insulin requirements), and improves their mental state. However, the fear of hypoglycemia is a major obstacle that limits their practice of PA.

Objectives. The objectives of this work are threefold: (i) to demonstrate the efficacy and tolerability of the CL insulin therapy system (DBLG1) for glycemic control in patients with T1D, (ii) to evaluate the efficacy of the DBLG1 system for the prevention of PA-induced hypoglycemia, and (iii) to determine the factors that explain the possible therapeutic efficacy of the DBLG1.

Personal Contribution. Two real-life studies have demonstrated that the DBLG1 system significantly increases time spent in glycemic target compared to standard (open-loop) therapy. Two other real-life studies have evidenced the reduction of the incidence of hypoglycemia linked to PA by the DBLG1 system. Adjustments of insulin doses and the recommendation of a preventive intake of carbohydrates probably explain this therapeutic benefit.

Closed-loop limitations. Although automated, hybrid CL insulin therapy systems still require the user to declare the carbohydrate content of their meals and their AP to efficiently adjust insulin delivery.

Perspectives. Several works in progress are devoted to the development of *fully* automated CL systems with the detection and management of PA and meals.

Conclusions. The new CL insulin therapy DBLG1 system significantly reduces PA-induced hypoglycemia by adjusting insulin delivery and recommending preventive carbohydrate intake.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	11
RESUME.....	13
INTRODUCTION.....	17
REVUE DE LITTERATURE.....	23
1.1. LE DIABETE DE TYPE 1 (DT1).....	25
1.1.1. <i>Étiopathogénie</i>	25
1.1.2. <i>Diagnostic</i>	27
1.1.2.1. Symptomatologie.....	27
1.1.2.2. Hyperglycémie et hémoglobine glyquée.....	28
1.1.3. <i>Prévalence et incidence</i>	29
1.1.4. <i>Complications</i>	30
1.1.4.1. Complications aiguës.....	30
1.1.4.2. Complications chroniques.....	31
1.1.5. <i>Pronostic</i>	33
1.2. L'INSULINOTHERAPIE INTENSIVE.....	33
1.2.1. <i>Efficacité pour réduire les complications du DT1</i>	35
1.2.2. <i>Le fardeau de l'insulinothérapie intensive pour le patient</i>	36
1.2.3. <i>Les programmes éducatifs</i>	36
1.2.4. <i>Place de la technologie dans la gestion du DT1</i>	37
1.2.4.1. Systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel.....	37
1.2.4.2. Pompes à insuline externes.....	38
1.2.5. <i>Limitations des thérapies insulinémiques conventionnelles</i>	39
1.3. L'INSULINOTHERAPIE AUTOMATISEE EN BOUCLE FERMEE.....	39
1.3.1. <i>Composants</i>	40
1.3.1.1. Les algorithmes de contrôle.....	41
1.3.1.2. Les insulines.....	42
1.3.2. <i>Objectifs glycémiques et critères d'évaluation</i>	43
1.3.3. <i>Efficacité et sécurité</i>	44
1.3.4. <i>Le système d'insulinothérapie en BF DBLG1</i>	45
1.3.4.1. Composants.....	45
1.3.4.2. Fonctionnement.....	46
1.3.5. <i>Les autres systèmes d'insulinothérapie en BF disponibles en France</i>	48
1.3.5.1. Système MiniMed 780G (Medtronic).....	49
1.3.5.2. Système Tandem Control-IQ (Tandem Diabetes Care).....	50

1.3.6. Les autres systèmes d'insulinothérapie en BF attendus en France	51
1) Système CamAPS FX app (CamDiab, UK).....	51
2) Système Omnipod 5 Horizon (Insulet).	52
3) Les pancréas artificiels « faits-maison » (DIYAP, Do It Yourself Artificial Pancreas).....	53
1.4. L'ACTIVITE PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SUJET ATTEINT DE DT1.....	56
1.4.1. <i>Activité physique : généralités, définitions</i>	56
1.4.1.1. Les différents types d'AP	57
1.4.1.2. Activités aérobies versus anaérobies.	58
1.4.2. <i>Bénéfices de l'AP régulière pour la santé chez le sujet atteint de DT1</i>	59
1.4.3. <i>Risques et barrières de l'AP chez le sujet atteint de DT1</i>	62
1.5. MECANISMES SOUS-JACENTS AU RISQUE HYPOGLYCEMIQUE (ET PLUS RAREMENT HYPERGLYCEMIQUE) A L'EXERCICE AIGU CHEZ LE SUJET ATTEINT DE DT1	64
1.5.1. <i>Adaptations métaboliques et hormonales à l'exercice aigu chez le sujet sain</i>	65
1.5.1.1. Généralités	65
1.5.1.2. Métabolisme énergétique à l'exercice.	67
1.5.1.3. Les réponses physiologiques glycémiques à l'exercice aigu	73
1.5.1.4. L'homéostasie glycémique et les réponses neuroendocrines à l'exercice.	74
1.5.2. <i>Mécanismes du risque hypoglycémique et hyperglycémique à l'exercice et durant la récupération chez le sujet atteint de DT1</i>	77
1.5.2.1. Altérations de l'homéostasie glucidique dans le DT1.....	77
1.5.2.2. Le risque hypoglycémique lié à l'AP est plus important en période de récupération.	79
1.5.3. <i>Impact du type d'exercice sur les risques hypoglycémique et hyperglycémique (et les facteurs/mécanismes favorisant l'hyperglycémie en cas d'exercice intense)</i>	81
1.5.3.1. Variabilité des réponses glycémiques à l'AP chez le sujet atteint de DT1	81
1.5.3.2. Cas de l'AP aérobique.	82
1.5.3.3. Cas de l'AP anaérobique et des combinaisons anaérobique/aérobique.	83
1.6. PREVENTION : ADAPTATIONS DE L'INSULINE ET DE L'ALIMENTATION POUR PREVENIR OU TRAITER LE RISQUE HYPOGLYCEMIQUE A L'EXERCICE ET LA RECUPERATION CHEZ LE SUJET ATTEINT DE DT1	83
1.6.1. <i>Les recommandations</i>	83
1.6.2. <i>Adaptation de l'insuline</i>	85
1.6.1.1. Trois points clés.....	85
1.6.1.2. Adaptations chez le sujet atteint de DT1 traité par pompe (boucle ouverte).	86
1.6.1.3. Adaptations chez le sujet atteint de DT1 traité par injections multiples.....	91
1.6.1.4. Consensus sur l'adaptation de l'insuline avec les traitements conventionnels (multi-injections, pompes en boucle ouverte)	94
1.6.3. <i>Adaptations de l'alimentation</i>	99
1.6.4. <i>Synthèse</i>	103
1.7. GESTION DE L'AP AVEC LA BOUCLE FERMEE.....	104
1.7.1. <i>Les adaptations à l'AP qui seront à envisager avec la boucle fermée hybride</i>	105
1.7.2. <i>Comment les systèmes actuels en BF hybride permettent-ils de gérer l'AP</i>	106

1.7.2.1. Le système en BF hybride DBLG1 de Diabeloop et l'activité physique.....	106
1.7.2.2. Le système en BF hybride MiniMed 780G de Medtronic et l'activité physique.	108
1.7.2.3. Le système en BF hybride Tandem Control-IQ de Tandem Diabetes Care et l'activité physique.	108
1.7.2.4. Résultats des évaluations cliniques avec les différents dispositifs de BF existants	110
CONTRIBUTION PERSONNELLE.....	113
PREAMBULE.	115
2.1. ÉTUDES D'EFFICACITE ET TOLERANCE DU SYSTEME DBLG1 (2 PUBLICATIONS)	119
2.1.1. Article 1 : Essai pivot (Benhamou, Franc et al. 2019).....	120
2.1.1.1. Introduction.	120
2.1.1.2. Méthodes.	120
2.1.1.3. Résultats.....	121
2.1.1.4. Limitations de l'étude.....	123
2.1.1.5. Conclusion.	123
2.1.2 Article 2 : Essai pilote (Amadou, Franc et al. 2021).....	135
2.1.2.1. Objectif.....	135
2.1.2.2. Méthodes.	135
2.1.2.3. Résultats.....	135
2.1.2.4. Limitations de l'étude.....	136
2.1.2.5. Discussion.....	137
2.1.2.6. Conclusion.	137
2.2. EFFICACITE DU DBLG1 SUR L'HYPOGLYCEMIE ASSOCIEE A L'AP EN VIE REELLE (2 PUBLICATIONS)	141
2.2.1. Article 3 : Essai pilote avec AP intense et soutenue (Hanaire, Franc et al. 2020)	143
2.2.1.1. Objectif de l'étude.....	143
2.2.1.2. Méthodes	143
2.2.1.3. Résultats.....	148
2.2.1.4. Limitations de l'étude.....	156
2.2.1.5. Conclusion.	156
2.2.2. Article 4 : Analyse post hoc de l'AP dans l'étude WP7 (Franc, Benhamou et al. 2021).....	169
2.2.2.1. Introduction et objectif de l'étude.	169
2.2.2.2. Méthodes.	169
2.2.2.3. Résultats.....	172
2.2.2.4. Limitations de l'étude.....	179
2.2.2.5. Conclusion	180
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	191
3.1. DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS PRESENTES.....	193
3.1.1. Généralités.....	193
3.1.2. Réduction de l'incidence des hypoglycémies d'effort par le système DBLG1 en vie réelle.....	194
3.1.3. Facteurs explicatifs de la réduction des hypoglycémies liées à l'effort.....	194
3.1.4. Bilan comparatif des performances de DBLG1 par rapport à la thérapie standard.....	195

3.2. DEFIS ET PERSPECTIVES.....	197
3.2.1. Défis à surmonter pour introduire l'insulinothérapie en BF dans la pratique courante.....	198
3.2.1.1. Prise en charge du patient DT1 avec les systèmes d'insulinothérapie en BF	198
3.2.1.2. La nécessité d'éduquer les patients en difficulté.....	201
3.2.2. Vers un PA entièrement automatisé : gestion automatique de l'AP et des repas.....	202
3.2.2.1. Détection automatique de l'exercice	202
3.2.2.2. Détection automatique des repas	204
3.2.2.3. Systèmes bihormonaux (insuline + glucagon)	205
Détection automatisée de l'AP (DAAP).	205
3.2.3. Amélioration des algorithmes.....	206
3.2.3.1. En général.....	206
3.2.3.2. En particulier : algorithme adapté à l'AP	207
3.2.4. Amélioration des insulines, capteurs, et pompes.....	208
3.2.4.1. Amélioration des insulines	208
3.2.4.2. Amélioration des capteurs	208
3.2.4.3. Amélioration des pompes	208
3.2.5. Le système de PA dans des populations particulières	209
3.2.5.1. L'enfant et l'adolescent	209
3.2.5.2. Le patient sportif	211
3.2.6. La BF chez le patient diabétique de type 2.....	211
CONCLUSION	213
REFERENCES.....	217
ANNEXE 1. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES ETUDES DE LA CONTRIBUTION PERSONNELLE	239
ANNEXE 2. CALCUL DE L'INSULINE ACTIVE	243
Liste des publications personnelles en relation avec le diabète de type 1 et 2.....	247

Remerciements

Je souhaite adresser mes sincères remerciements à **Madame le Pr Claire Thomas- Junius** Professeure à l'Université Paris Saclay, Directrice du LBEPS et codirectrice de l'UMR UEVE-IRBA, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'encadrer ce travail de Thèse, et que je souhaite vivement remercier pour sa contribution scientifique à ce travail mais aussi pour son soutien, son enthousiasme et son dynamisme au cours de ces années,

A **Madame Elsa Heyman**, Professeure à L'université de Lille, de l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'être rapporteur de cette thèse, et avec laquelle j'ai déjà éprouvé tant de plaisir à travailler par le passé,

A Monsieur Bogdan Nicolescu-Catargi, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, qui me fait aussi le grand honneur d'accepter d'être rapporteur de cette thèse, sur un sujet qu'il connaît particulièrement bien.

J'adresse aussi tous mes remerciements et ma reconnaissance à, **Madame Alexandra Malgoyre** co-directrice de l'UMR UEVE IRBA CERITD et Médecin à l'IRBA avec laquelle les interactions ont toujours été très fructueuses, ainsi qu'à **Madame Karine Couturier** de l'Université Grenoble Alpes qui ont toutes deux accepté d'être examinatrices dans le cadre de ce jury.

Mes remerciements vont aussi aux membres de l'UMR qui m'ont accueillie pour la réalisation de ce travail et en particulier à Monsieur **Philippe Lopes** avec lequel les échanges sur le plan scientifique ont toujours été riches et productifs, à **Madame Mégane Erblang** pour sa disponibilité et à **Mme Fabienne Perrin**, pour son efficacité.

Bien sûr, je tiens à remercier tout particulièrement **le docteur Guillaume Charpentier** qui a su me faire confiance dès mes débuts, qui m'a fait découvrir une diabétologie humaine et proche des patients, et qui par son énergie et par son engagement pour les patients et la Recherche, m'a démontré que tout était toujours possible.

Mes remerciements vont aussi aux **équipes du CERITD** qui ont été si impliquées le développement du dispositif DLBG1 de Diabeloop et qui ont fait preuve d'un grand dévouement pour l'accompagner, ainsi qu'aux équipes de Diabeloop qui ont poursuivi son développement et lui ont permis d'atteindre son niveau d'excellence d'aujourd'hui.

Je voudrais remercier aussi **l'équipe hospitalière du CHSF dirigée par le Professeur Penfornis, mes collègues** ainsi que **mes amis** qui m'ont aidée et encouragée.

Enfin ces remerciements seraient incomplets si je ne mentionnais pas mes enfants **Aurélie et Thomas** qui ont éclairé chacun des jours de ma vie et à qui je dois tant, mon mari, **Jean-Louis**, pour son soutien sans faille, **mes parents, mon frère et ma sœur et leurs proches**, ainsi **qu'Andrée et les siens**, ma deuxième famille.

Liste des abréviations

AP, activité physique
BF, boucle fermée
BO, boucle ouverte
CE, conformité européenne
CEPS, Comité Économique des Produits de Santé
CHO, carbohydrates
CMH, Complexe majeur d'Histocompatibilité
CSII, continuous subcutaneous insulin injection
DAAP, détection automatisée de l'activité physique
DCCT, Diabetes Control and Complications Trial
DIYAPS, do-it-yourself artificial pancreas system
DTQ, dose totale quotidienne
DT1, diabète de type 1
DT2, diabète de type 2
ECR, Essai Clinique randomisé
FDA, Food and Drug Administration
GAJ, glycémie à jeun
GI, glucose interstitiel
HAS, Haute Autorité de Santé
IA, durée de l'insuline active
IDE, infirmier(ère) diplômée d'état
IQM, injections quotidiennes multiples
LPPR, liste des produits et prestations remboursables
MCG, mesure continue du glucose interstitiel
MPC, model predictive control
OMS, Organisation Mondiale de la Santé
PA, pancréas artificiel
PDM, personal diabetes manager
PID, proportional-integral-derivative
PLGS, predictive low glucose suspend

RPC, recommandations pour la pratique clinique

Ratio I/G, ratio insuline/glucides

SAP, sensor augmented pump

TAR, time above range

TBR, time below range

TIPS, tarif interministériel des prestations sanitaires

TIR, time in range

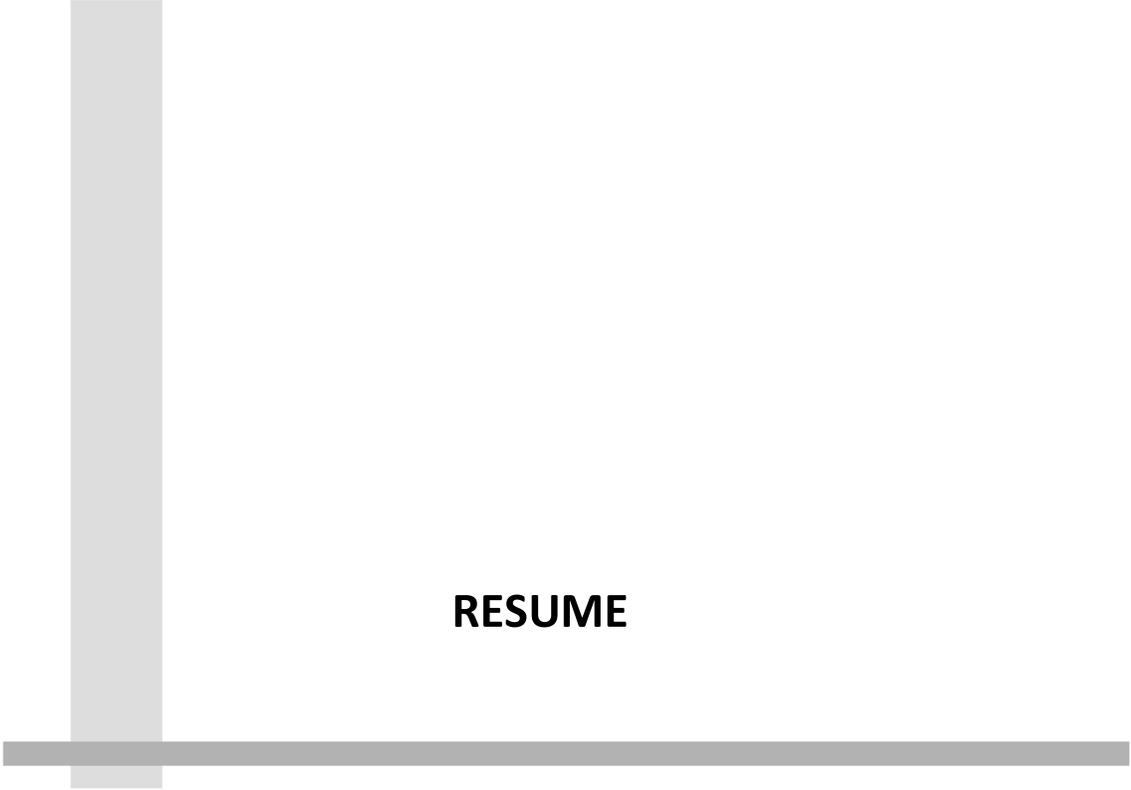
Liste des figures

- Figure 1.** Le système d'insulinothérapie en boucle fermée
- Figure 2.** Stratification du diabète de type 1
- Figure 3.** Le système DBLG1
- Figure 4.** Première de couverture des leçons de physiologie de Claude Bernard
- Figure 5.** Métabolisme énergétique du muscle squelettique
- Figure 6.** Métabolisme énergétique musculaire lors d'un exercice bref et intense
- Figure 7.** Dépense d'énergie et sélection de source énergétique selon l'intensité de l'effort
- Figure 8.** Schéma d'activation des filières énergétiques en fonction de la durée de l'effort
- Figure 9.** Principales régulations des cellules alpha et bêta-pancréatiques
- Figure 10.** Réseau nerveux impliqué dans la contre-régulation à l'hypoglycémie
- Figure 11.** Variabilité de la réponse glycémique à l'exercice
- Figure 12.** Système Tandem Control-IQ : les modifications en cas d'AP
- Figure 13.** Efficacité des systèmes en BF : analyse en sous-groupes suivant le type d'AP
- Figure 14.** Protocole Diabeloop SP7 (**Article 1**)
- Figure 15.** Efficacité du système DBLG1 sur le contrôle glycémique du sujet atteint de DT1 (**Article 2**)
- Figure 16.** Protocole de l'étude Diabeloop SP6.2 (**Article 3**)
- Figure 17.** Sélection et disposition des patients (**Article 3**)
- Figure 18.** Distribution du délai entre annonce et début de session d'AP (**Article 4**)
- Figure 19.** Distribution de la durée des sessions d'AP (**Article 4**)
- Figure 20.** Temps passé en hypoglycémie avec ou sans AP (**Article 4**)
- Figure 21.** Distribution de la fréquence du temps passé en hypoglycémie selon les jours avec AP ou sans AP (**Article 4**)
- Figure 22.** Apport préventif de glucides (**Article 4**)
- Figure 23.** Dose quotidienne totale d'insuline (**Article 4**)
- Figure 24.** Le glucose moyen durant 24 heures selon les jours avec ou sans AP (**Article 4**)
- Figure 25.** Organisation de la prise en charge des patients atteints de DT1 traités par insulinothérapie en boucle fermée (BF).

Liste des tableaux

- Tableau 1.** Cibles glycémiques recommandées pour les sujets atteints de DT1
- Tableau 2.** Efficacité des systèmes de PA chez les sujets atteints de DT1
- Tableau 3.** Systèmes d'insulinothérapie en BF et composants
- Tableau 4.** Principales fonctions des trois systèmes en BF disponibles en France
- Tableau 5.** Equivalence entre VO₂ et fréquence cardiaque lors de l'AP
- Tableau 6.** Les filières énergétiques à l'effort
- Tableau 7.** Caractéristiques démographiques et cliniques des participants (**Article 1**)
- Tableau 8.** Caractéristiques démographiques et cliniques des participants (**Article 3**)
- Tableau 9.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps nocturne passé dans l'intervalle glycémique restreint 4,4-7,8 mmol/L (TIR*) (**Article 3**)
- Tableau 10.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps nocturne passé dans l'intervalle glycémique standard 3,9-10,0 mmol/L (TIR) (**Article 3**)
- Tableau 11.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé dans l'intervalle glycémique standard (TIR) durant le nyctémère (**Article 3**)
- Tableau 12.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hyperglycémie durant la période nocturne (TAR-180) (**Article 3**)
- Tableau 13a.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hyperglycémie durant le nyctémère (TAR-180) (**Article 3**)
- Tableau 13b.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant la nuit et pendant le nyctémère (TAR-250) (**Article 3**)
- Tableau 14.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant la période nocturne (TBR-70) (**Article 3**)
- Tableau 15a.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant le nyctémère (TBR-70) (**Article 3**)
- Tableau 15b.** Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant les 72h (TBR-50) (**Article 3**)
- Tableau 16.** Glucose interstitiel, variabilité glycémique et dose d'insuline : comparaison entre boucle ouverte et boucle fermée (**Article 3**)
- Tableau 17.** Distribution statistique du délai entre l'annonce et le début de session d'AP (**Article 4**)

- Tableau 18.** Distribution statistique de la durée des sessions d'AP (**Article 4**)
- Tableau 19.** Influence de l'intensité de l'AP sur le temps passé en hypoglycémie (**Article 4**)
- Tableau 20.** Influence de la durée de l'AP sur le temps passé en hypoglycémie (**Article 4**)
- Tableau 21.** Influence du délai entre l'annonce et le début de la session sur le temps passé en hypoglycémie (**Article 4**)
- Tableau 22.** Bilan comparatif des effets de DBLG1 sur le contrôle glycémique des sujets atteints de DT1 (**Articles 1,2, 3**)



RESUME

Résumé :

Introduction. Le système d'insulinothérapie en boucle fermée (BF) est un dispositif médical qui automatise l'administration d'insuline en fonction de la glycémie, à l'image du pancréas humain. Si les dispositifs actuels de BF contrôlent très bien la glycémie la nuit et à jeun, ils restent en difficulté pour contrôler les éléments perturbateurs que sont l'alimentation et l'activité physique (AP), et ceux-ci doivent être déclarés de façon anticipée (BF hybride). Si la gestion des repas est bien avancée, beaucoup d'aspects liés à l'AP restent à approfondir. L'AP régulière est bénéfique pour les patients atteints de diabète de type 1 (DT1), car elle réduit leur risque cardiovasculaire, améliore globalement leur contrôle glycémique (réduction de HbA1c et des besoins en insuline), et améliore leur mental. Cependant, la peur de l'hypoglycémie est un obstacle majeur qui limite leur pratique d'AP.

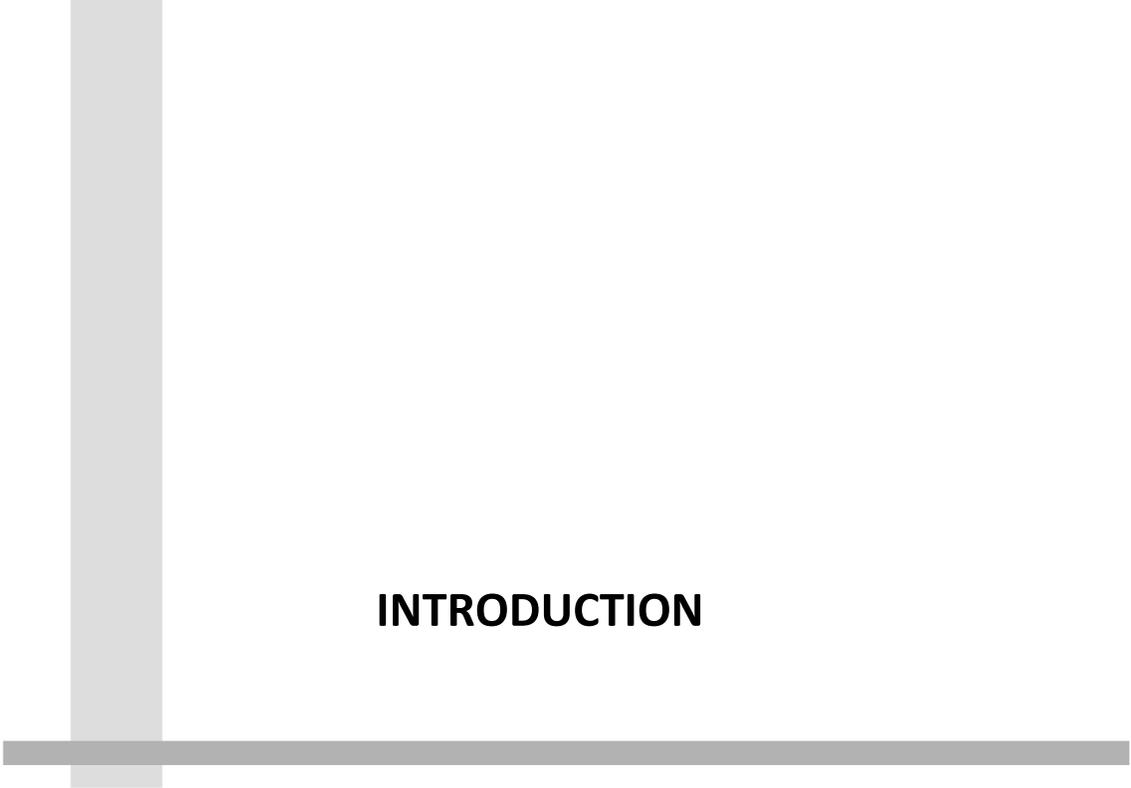
Objectifs. Ce travail poursuit un triple objectif : (i) démontrer l'efficacité et la tolérance du système d'insulinothérapie en BF DBLG1 pour assurer le contrôle glycémique du sujet atteint de DT1, (ii) évaluer l'efficacité de ce système pour prévenir les hypoglycémies induites par l'AP, et (iii) déterminer les facteurs explicatifs d'une éventuelle efficacité thérapeutique.

Contribution personnelle. Deux études en conditions de vie réelle ont démontré que le système d'insulinothérapie en BF DBLG1 augmente significativement le temps dans la cible glycémique par rapport à la thérapie standard (boucle ouverte). Deux autres études en vie réelle ont montré la réduction de l'incidence des hypoglycémies associée à l'AP par le système DBLG1. Des ajustements des doses d'insuline et la recommandation d'un apport préventif en glucides expliquent probablement ce bénéfice thérapeutique.

Limitations de la BF. Certes automatisés, les systèmes d'insulinothérapie en BF nécessitent encore que l'utilisateur déclare la teneur en glucides de ses repas et son AP pour ajuster efficacement l'administration d'insuline.

Perspectives. Plusieurs travaux en cours sont consacrés au développement de systèmes en BF implémentant détection et gestion entièrement automatisées de l'AP et des repas.

Conclusion. Le nouveau système d'insulinothérapie en BF DBLG1 réduit notablement l'hypoglycémie associée à l'AP, en ajustant l'administration d'insuline et en recommandant un apport préventif en glucides. Ces résultats devront être confirmés *a minima* par une étude randomisée croisée comparant systématiquement l'effet hypoglycémiant de l'AP chez les patients traités en BF par rapport aux patients traités en BO.



INTRODUCTION

Le diabète est connu depuis l'Antiquité par la présence d'urines abondantes et sucrées (Karamanou, Protogerou et al. 2016). Le diabète dit « sucré » (*diabetes mellitus*), ou plus simplement *diabète*, diffère du diabète dit « insipide », dont la polyurie est due à un déficit d'hormone antidiurétique (ou de réponse rénale à l'hormone antidiurétique).

Alors que le *diagnostic* du diabète remonte à l'Antiquité, c'est à la fin du 19^{ème} siècle que le lien a été établi, chez le chien, entre diabète sucré et pancréas (Karamanou, Protogerou et al. 2016). Peu après, l'insuline a été découverte, par Banting et Best (1922), à partir d'extraits pancréatiques capables de réduire les symptômes du diabète chez l'homme (Karamanou, Protogerou et al. 2016).

Le Diabète de type 1 (DT1), autrefois appelé diabète insulino-dépendant (car présentant une dépendance absolue vis-à-vis de l'insuline) ou diabète juvénile (car touchant majoritairement les jeunes gens et les enfants), est une maladie chronique caractérisé par un déficit de la production pancréatique d'insuline, alors que le diabète de type 2 (DT2), autrefois appelé diabète non-insulino-dépendant, est caractérisé par une résistance à l'insuline, ainsi que par une altération de la sécrétion insulinique (Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017, ADA 2019, MCS 2021, OMS 2021). Au-delà des complications chroniques macro- et microvasculaires induites par l'hyperglycémie dans les deux situations, DT1 et DT2 (ADA 2019), les patients atteints de DT1 sont aussi exposés au risque d'acidocétose diabétique en cas de carence insulinique et plus souvent encore au risque d'hypoglycémie, lorsque la dose d'insuline administrée est excessive (Dahlquist and Kallen 2005).

Hormis le DT1 et DT2, il existe de nombreuses autres formes (plus inhabituelles) de diabète sucré (ADA 2014, Corcillo-Vionnet and Jornayvaz 2015). Celles-ci incluent le *diabète gestationnel*, le *diabète pancréatogène* (par exemple, induit par une pancréatite alcoolique), ainsi que le « *Diabète de maturité du jeune* » ou MODY (*Maturity Onset Diabetes in Youth*) dont la présentation clinique dépendra de la mutation du gène pathogène. Le diabète auto-immun tardif de l'adulte (LADA), caractérisé par une évolution lente et des similitudes avec le DT1, est plutôt considéré comme un continuum de ce dernier (ADA 2014).

Problématique abordée

L'objectif du traitement du DT1 est de reproduire au plus près la sécrétion physiologique d'insuline par le pancréas. Le système d'insulinothérapie en boucle fermée (BF) est un dispositif médical capable d'automatiser l'administration d'insuline en fonction du niveau de

la glycémie, à l'image du pancréas humain (Figure 1) (Thabit and Hovorka 2016, Bally, Thabit et al. 2018, Bertachi, Ramkissoon et al. 2018, Kovatchev 2018). Bien qu'en partie automatisé, le système d'insulinothérapie en BF nécessitera que l'utilisateur fasse des ajustements lorsqu'il s'engage dans une activité physique (AP) (Franc, Daoudi et al. 2015, Franc 2018, Duclos, Berne et al. 2019).

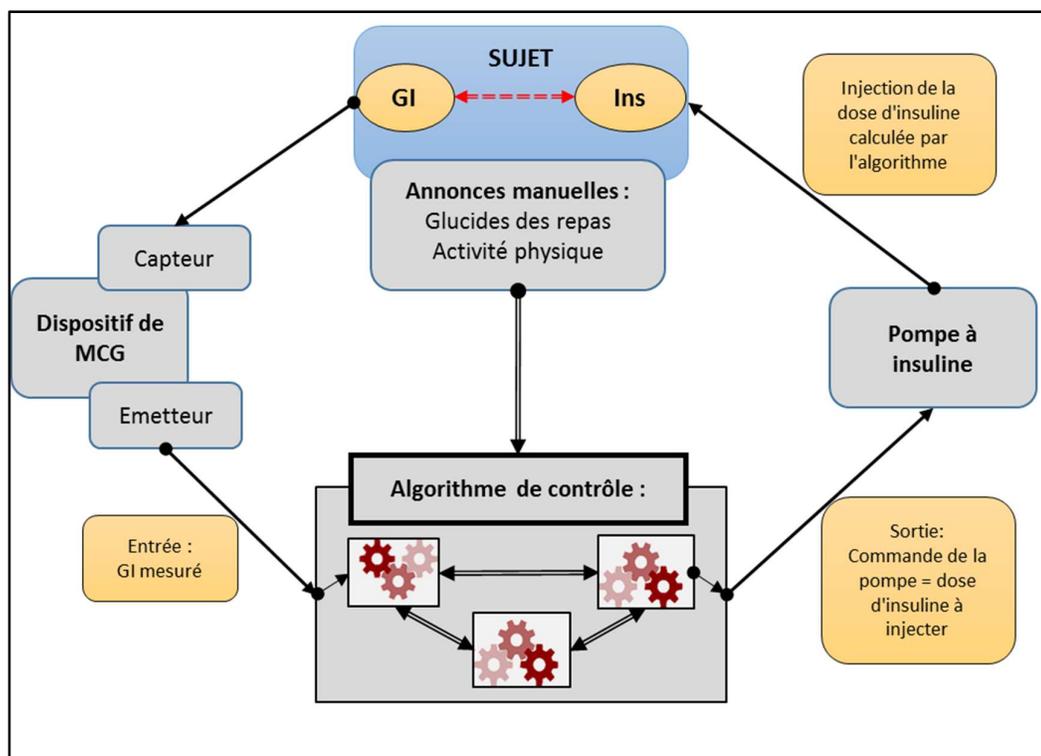


Figure 1. Le système d'insulinothérapie en boucle fermée (BF). La BF est composée de trois éléments : (i) un système de mesure en continu du glucose interstitiel (Dispositif de MCG), (ii) un algorithme de contrôle qui calcule la dose d'insuline à administrer en fonction des mesures glycémiques du système de MCG (Algorithme de contrôle), et (iii) une pompe à insuline, commandée par l'algorithme. Bien que l'administration d'insuline soit automatisée, le système d'insulinothérapie en BF est un système dit « hybride », qui requiert que l'utilisateur calcule et déclare la teneur en glucides des repas pour ajuster les bolus d'insuline (Annonces manuelles) ; de la même façon, le sujet doit annoncer au système les sessions d'activité physique. La double flèche rouge (Patient) schématise l'ensemble des influences physiopathologiques qui relient insuline et glucose au sein de l'organisme. GI, glucose interstitiel ; Ins, insuline.

Cette revue de la littérature porte sur le principe des dispositifs de boucle fermée (BF) sur les différents modèles existants et sur les résultats obtenus avec ces différents dispositifs a fait l'objet d'un article écrit sur sollicitation du président du conseil scientifique de l'Encyclopédie Médico Chirurgicale (EMC), le Professeur Grimaldi (professeur Emérite de

diabétologie) et cet article est en cours de relecture avant publication (Mai 2022). Il a largement inspiré cette première partie de ce travail de thèse et y est référencé par Franc, Beltrand et al. 2022. Une AP régulière est bénéfique pour les patients atteints de DT1 (Warburton, Nicol et al. 2006, Bohn, Herbst et al. 2015, Riddell, Gallen et al. 2017, Duclos, Berne et al. 2019), mais elle est limitée par le risque d'hypoglycémie et de troubles associés (Younk, Mikeladze et al. 2011). C'est ce qui explique que, parmi les patients atteints de DT1, la proportion de sujets sédentaires soit près de 50% plus élevée que dans la population générale (Riddell, Gallen et al. 2017, Rabasa-Lhoret 2022).

La « peur de l'hypoglycémie » constitue un obstacle majeur à une AP régulière (Brazeau, Rabasa-Lhoret et al. 2008, Younk, Mikeladze et al. 2011, Edwards, Noyes et al. 2014, Campbell, Kime et al. 2017, Duclos, Berne et al. 2019, Scott, Kempf et al. 2019). Ces hypoglycémies peuvent survenir pendant l'AP et la période immédiate au décours de celle-ci, mais aussi plus à distance, la nuit en particulier, lors de la reconstitution des stocks de glycogène, c'est-à-dire à un moment où la détection des hypoglycémies est plus difficile.

Objectifs du travail de thèse

Ce travail de thèse poursuit un triple objectif :

- Démontrer l'efficacité et la sécurité du système d'insulinothérapie en BF (DBLG1) pour assurer le contrôle glycémique du patient atteint de DT1 et pratiquant une AP.
- Évaluer l'efficacité et la sécurité du système DBLG1 pour prévenir les hypoglycémies induites par l'AP.
- Déterminer les facteurs explicatifs d'une éventuelle efficacité thérapeutique du système DBLG1 sur l'hypoglycémie liée à l'effort physique.



REVUE DE LITTERATURE

Cette partie du document vise à décrire chez le sujet atteint de diabète de type 1 (DT1) l'évolution des modalités d'ajustement du traitement insulinique en cas d'AP en évoquant dans un premier temps les méthodes conventionnelles de traitement du diabète (multi-injections et pompes à insuline S/C) pour en arriver aux dispositifs de boucle fermée actuels qui représentent une véritable révolution dans la prise en charge de ces patients.

Nous décrivons donc dans cette première partie la pathologie que représente le diabète de type 1 et l'évolution de ses traitements au fil du temps ; nous traiterons ensuite de l'activité physique d'un point de vue physiologique et décrivons ensuite les perturbations induites par l'activité physique dans le DT1 et les moyens de les atténuer et terminerons cette partie en décrivant comment les différents dispositifs de BF actuellement disponibles vont parvenir à gérer l'activité physique (AP).

1.1. Le diabète de type 1 (DT1)

1.1.1. Étiopathogénie

Le DT1 est une maladie chronique et grave, causé par la destruction des cellules bêta de Langerhans du pancréas endocrine, ce qui entraîne une carence en insuline et une hyperglycémie (Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017, MCS 2021). Bien que la pathologie du DT1 soit « d'apparition brutale » (surtout chez l'enfant) elle est souvent précédée de plusieurs années de dysglycémie silencieuse, caractérisée alors par une diminution de la réponse précoce à l'insuline (Sosenko, Skyler et al. 2013). C'est la raison pour laquelle il a été suggéré que la pathogenèse du DT1 se développe le long d'un continuum défini par une phase asymptomatique, suivie de la détection des auto-anticorps, la progression de la destruction des cellules β , une dysglycémie croissante, et, enfin, les symptômes caractéristiques.

Le modèle pathogénique du DT1 le plus communément accepté est celui proposé par Eisenbarth (Eisenbarth 1986; Atkinson, Eisenbarth et al. 2014; Insel, Dunne et al. 2015). Selon Eisenbarth, un « événement déclencheur », favorisé par une prédisposition génétique et d'éventuels facteurs environnementaux (Norris, Johnson et al. 2020), initie l'auto-immunité des îlots. Ensuite, la masse de cellules β est progressivement réduite (pendant plusieurs années), jusqu'à un seuil critique de production d'insuline, seuil sous lequel

l'homéostasie glycémique est totalement compromise (Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017). Au cours de ce processus dégénératif, le DT1 progresse de façon schématique selon trois étapes consécutives (Figure 2) :

- Le stade 1, caractérisé par la présence d'auto-anticorps et l'absence de dysglycémie ;
- Le stade 2, caractérisé par la présence à la fois d'auto-anticorps et de dysglycémie ;
- Le stade 3, ou DT1 symptomatique.

Cette stratification du DT1 est particulièrement utile lors du recrutement de participants à des essais cliniques.

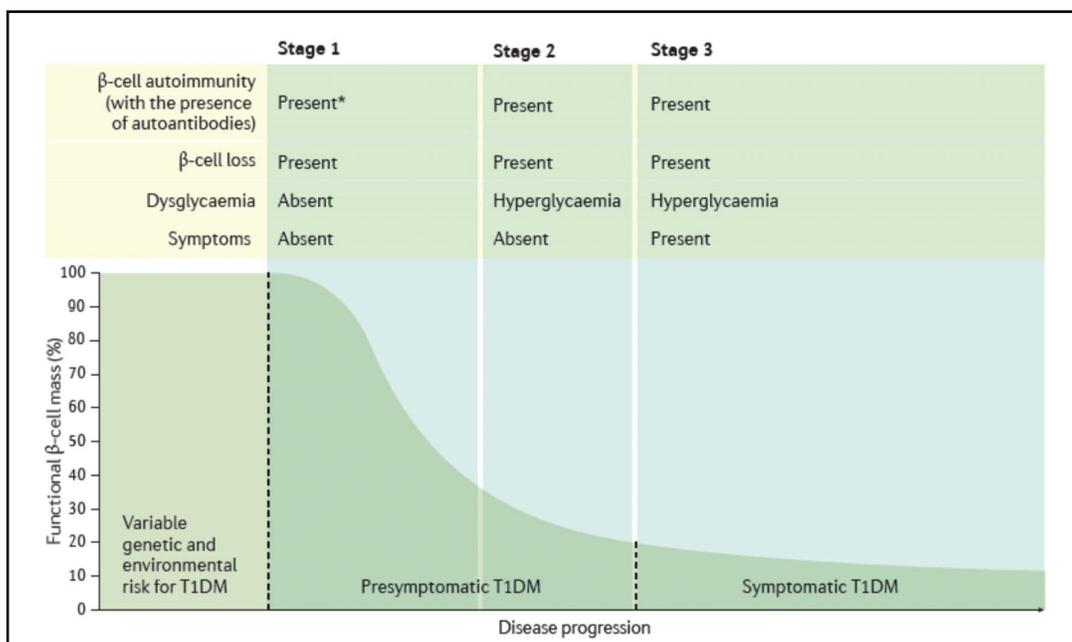


Figure 2. Stratification du diabète de type 1. Classiquement, le DT1 est classifié soit comme DT1 présymptomatique (caractérisé par une diminution de la masse des cellules β sans symptômes), soit comme DT1 symptomatique (avec les symptômes de l'hyperglycémie : polyurie, soif, faim et perte de poids). Alternativement, le DT1 peut être subdivisé en trois stades : le stade 1 caractérisé par la présence d'auto-anticorps et l'absence de dysglycémie ; le stade 2 caractérisé par la présence à la fois d'auto-anticorps et de dysglycémie ; et le stade 3, DT1 symptomatique. Cette stratification du DT1 auto-immun est particulièrement utile lors du recrutement de participants à des essais de prévention secondaire. *Auto-immunité dirigée contre les cellules β , marquée par la présence d'auto-anticorps ciblant les auto-antigènes des cellules β et qui sont généralement présents des mois à des années avant le début de la perte de cellules β . Source (Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017).

Aspects génétiques du DT1. Le risque de développer un DT1 est inférieur à 1 %, dans la population générale ; les enfants de mères atteintes de DT1 auraient un risque de 2-3%, et de 7% si c'est le père qui est atteint de DT1 (Hamalainen and Knip 2002). Les sujets à génotypes HLA (codant pour les protéines du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), c'est-à-dire les génotypes HLA-DR et HLA-DQ ont un risque accru de développer deux ou plusieurs auto-anticorps et un DT1 (Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017).

1.1.2. Diagnostic

Le DT1 peut survenir à tout âge, avec un pic d'incidence autour de la puberté (le diagnostic est établi avant l'âge de 15 ans chez plus de la moitié des patients atteints de DT1) (Tuomilehto 2013). Par ailleurs, le DT1 constitue l'un des troubles endocriniens les plus courants chez l'enfant.

1.1.2.1. Symptomatologie.

Le diagnostic initial du DT1 est basé sur (Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017, AM 2021) :

- Une augmentation persistante, jour et nuit, du besoin d'uriner, et des urines abondantes (polyurie) ;
- Une augmentation de la soif (polydipsie) ;
- Une perte de poids (amaigrissement), malgré un appétit qui augmente (polyphagie) ;
- Une fatigue importante, éventuellement associée à des troubles de la vision.

Le DT1 est le plus souvent suspecté par la présence de ces symptômes (à l'inverse du DT2, généralement peu symptomatique et fréquemment identifié au cours d'un bilan médical effectué pour un motif autre).

Chez de nombreux enfants, l'apparition du DT1 peut être très brutale et d'emblée grave, car associée à un état d'acidocétose diabétique (une carence en insuline conduit à une hyperglycémie via une augmentation de la gluconéogenèse hépatique, et à la production de corps cétoniques et à une acidose) (Nyenwe and Kitabchi 2016, Seiron 2020). Dans des situations moins graves, ce sont la polydipsie et la polyurie (dues à la diurèse osmotique) qui mènent au diagnostic.

En absence de traitement, d'autres signes apparaissent, dont des nausées et vomissements, une perte d'appétit, de la somnolence, des troubles visuels. Enfin, l'haleine

acquiert un parfum fruité de pomme, et les urines et une odeur anormale, à cause de l'accumulation et élimination de corps cétoniques.

Chez l'enfant, un diabète est suspecté devant une soif importante, des urines fréquentes, une énurésie secondaire (i.e. quand l'enfant était déjà propre), une fatigue, un amaigrissement, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des infections cutanées récidivantes.

1.1.2.2. Hyperglycémie et hémoglobine glyquée. Le diabète est défini sur la base d'une glycémie à jeun (GAJ) supérieure à 126 g/dL (7,0 mmol/L, FPG, *Fasting plasma glucose*) à deux reprises. L'hyperglycémie modérée à jeun (*Impaired Fasting Glucose*, IFG) désigne un niveau de glycémie entre 110 et 125 mg/dL (soit entre 6,1 et 6,9 mmol/L) en France, et entre 100 et 125 mg/dL (soit entre 5,6 et 6,9 mmol/L) aux USA (ADA 2022). Au niveau (hyper)glycémique peut s'y associer un taux d'hémoglobine glyquée (hémoglobine A1C, HbA1c) qui a fait envisager d'inclure le niveau d'HbA1c dans la définition du diabète (OMS 2006, ADA 2014, Helminen, Aspholm et al. 2015). A noter toutefois qu'en France, l'HbA1c n'est pas utilisée pour le diagnostic de diabète.

Le diagnostic de DT1 sera établi par la présence d'auto-anticorps dirigés contre divers composants de la cellule bêta pancréatique (Butler and Misselbrook 2020).

A l'heure actuelle, quatre auto-anticorps principaux (présents chez 60-80 % des patients atteints de DT1) sont utilisés pour pose le diagnostic du DT1, et même pour en déterminer le risque (ADA 2019). Ces auto-anticorps, sont dirigés contre :

- L'insuline (IAA, *insulin auto-antibodies*),
- La tyrosine phosphatase (IA-2),
- La glutamate décarboxylase (GAD65)
- Le transporteur de zinc 8 (ZnT8).

Plus récemment, un nouvel auto-anticorps a été identifié, dirigé contre la tétraspanine-7, une protéine transmembranaire structurelle mais qui semble pour l'instant n'apporter qu'une valeur supplémentaire mineure aux auto-anticorps existants pour identifier l'auto-immunité des cellules bêta pancréatiques (Walther, Eugster et al. 2016). Enfin, des taux effondrés de peptide C (sous-produit stœchiométrique de la synthèse de l'insuline), parallèlement à une glycémie dans les valeurs normales, sont également considérés comme suggérant un DT1.

Qu'il s'agisse de marqueurs ou de véritables facteurs pathogéniques, ces auto-anticorps représentent des outils de diagnostic et de dépistage importants. Par exemple, les enfants présentant plusieurs auto-anticorps encourent un risque important de développer un DT1 (70 % d'entre eux développeront un DT1 au cours des dix années suivant la séroconversion (Ziegler, Rewers et al. 2013). Néanmoins, la présence d'un seul auto-anticorps est moins prédictive puisque seuls ~15 % des sujets concernés développeront un DT1 dans les 10 ans (Ziegler, Rewers et al. 2013). De plus, parmi les sujets ne présentant qu'un seul auto-anticorps, environ 1 sur 4 redeviendra négatif pour l'auto-anticorps (en fonction de l'âge à la séroconversion) (Frohnert, Ide et al. 2017). Chez l'adulte, la présence d'auto-anticorps semble moins discriminante que chez l'enfant. Ainsi, l'inflammation des îlots est très rare dans les pancréas issus d'adultes (non diabétiques, donneurs d'organes), que ceux-ci présentent un ou plusieurs anticorps. Par ailleurs, la masse de cellules β ne semble pas modifiée chez ces mêmes adultes positifs (Wiberg, Granstam et al. 2015, Rodriguez-Calvo, Zapardiel-Gonzalo et al. 2017).

1.1.3. Prévalence et incidence

A l'heure actuelle, le diabète touche près de 500 millions de personnes dans le monde, dont environ 10 % sont atteints de DT1 (Saeedi, Petersohn et al. 2019). En France, la prévalence est de l'ordre de 1,3 pour 1 000 chez les moins de 15 ans ; chez l'adulte, la prévalence du DT1 est estimée entre 0,3 à 0,5 %, soit 10 % de l'ensemble des diabètes (Briet, Piffaretti et al. 2018).

L'incidence du DT1 chez les moins de 15 ans est de 18 pour 100 000 (sur la période 2013-2015) ; elle augmente de 3-4% par an (augmentation décelée en France en 1988) (Briet, Piffaretti et al. 2018). Les causes de cette progression restent inexpliquées, mais plusieurs hypothèses sont avancées, sans qu'il ne soit possible de trancher à l'heure actuelle : hypothèse virale, hypothèse hygiéniste, hypothèse alimentaire (allaitement artificiel, diversification alimentaire trop précoce) (Paschou, Papadopoulou-Marketou et al. 2018 ; Katsarou, Gudbjornsdottir et al. 2017 ; Jaïdane, Sané et al. 2012).

1.1.4. Complications

Pour de nombreuses raisons, le DT1 est une maladie difficile à gérer au quotidien et sur le long terme (HAS 2007, HAS 2014, Franc, Schaepelynck et al. 2020, Holt, DeVries et al. 2021, MCS 2021, Martinez-Ortega, Munoz-Gomez et al. 2022).

1.1.4.1. Complications aiguës. Au quotidien, mal géré ou mal traité, le DT1 peut s'accompagner d'évènements indésirables, parfois graves, dont les deux principaux, l'hypoglycémie sévère et l'acidocétose diabétique, constituent des critères de sécurité incontournables dans les études cliniques (Rewers, Chase et al. 2002; Atkinson, Eisenbarth et al. 2014). Pour rappel, l'hypoglycémie, est classifiée en :

- *Asymptomatique.* Correspondant à une glycémie inférieure à 70 mg/dL (3,9 mmol/L), sans altération du comportement ni de la perception, et traitable par une supplémentation immédiate en glucides.
- *Symptomatique.* Correspondant à une glycémie inférieure à 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
- *Sévère.* Associée à des troubles cognitifs et nécessitant l'intervention d'un tiers

Moins fréquente, mais potentiellement grave, l'acidocétose diabétique est causée par une carence majeure en insuline qui conduit à une hyperglycémie (*via* une augmentation de la gluconéogenèse hépatique), à la production de corps cétoniques et à une acidose métabolique (Dahlquist and Kallen 2005, Westerberg 2013). L'acidocétose diabétique se manifeste par des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, et elle s'accompagne d'une diurèse osmotique, avec perte importante d'eau et d'électrolytes. Le sujet doit recevoir de l'insuline (souvent en quantité importante), être réhydraté et recevoir une prévention des anomalies des taux de potassium et de sodium. Dans de rares cas (environ 1-2%), principalement chez l'enfant et moins souvent chez l'adolescent et le jeune adulte, l'acidocétose diabétique peut se compliquer d'un œdème cérébral aigu, à l'origine d'une hypertension intracrânienne, avec troubles de la conscience pouvant entraîner la mort. Incidemment, chez certains de ces sujets une céphalée et un état fluctuant du niveau de conscience annoncent cette complication. Les raisons pour lesquelles certains enfants développent cette complication, potentiellement létale, sont mal comprises. On sait néanmoins que les enfants hospitalisés pour une acidocétose diabétique qui se présentent avec une pCO₂ basse à l'admission, une urée sanguine initialement élevée et qui sont traités avec des bicarbonates, présentent un risque sévèrement accru d'œdème cérébral (risque relatif environ 4) (Bougnères et Chanson, 2001). Le traitement par bicarbonates doit donc

être évité au cours de l'acidocétose diabétique. Les sujets doivent être suivis attentivement à la recherche de signes de détérioration neurologique, un traitement hyperosmolaire pouvant être appliqué dès les premiers signes d'œdème cérébral (Bougnières et Chanson, 2001 ; Glaser, Barnet et al. 2001).

1.1.4.2. Complications chroniques. L'hyperglycémie et la variabilité glycémique, souvent difficiles à contrôler, conduisent à :

- (i) Un stress oxydatif, avec formation d'AGEs (*Advanced end-glycation products*).
- (ii) Des anomalies des lipoprotéines athérogènes.
- (iii) Des dysfonctionnements inflammatoires et immunitaires.

Ces mécanismes génèrent sur le long terme des lésions microvasculaires (artériosclérose) et macrovasculaires (athérosclérose), avec des altérations structurelles et fonctionnelles des reins (néphropathie diabétique), de la rétine (rétinopathie diabétique), et des nerfs (neuropathie diabétique) (Singh, Bali et al. 2014 ; Woloszyn-Durkiewicz and Mysliwiec 2019 ; Verges 2020, Piona, Ventrici et al. 2021 ; Martinez-Ortega, Munoz-Gomez et al. 2022) (pour la prévalence des complications en France, voir Briet, Piffaretti et al. 2018).

Près de la moitié des sujets souffrant de DT1 développeront une complication grave au cours de leur vie - dont une altération de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale chronique pouvant conduire à la dialyse ou un mal perforant plantaire pouvant conduire à l'amputation de toute ou d'une partie du pied (DiMeglio 2018, ADA 2020 ; MCS 2021 ; Martinez-Ortega, Munoz-Gomez et al. 2022).

1.1.4.3. Les hypoglycémies récurrentes (ou répétées) et leurs conséquences. Lors d'une hypoglycémie, et tout particulièrement chez le sujet souffrant de DT1, le niveau glycémique peut être réduit sous le niveau requis pour le maintien des fonctions physiologiques normales, la fonction cérébrale étant l'une des plus sensibles au manque de glucose (Amiel 2021 ; voir section 1.5.1.4). La répétition chronique de ce processus entraîne plusieurs conséquences néfastes et interdépendantes, dont (Amiel 2021, McCrimmon 2020 ; Bortolotti, Zarantonello et al. 2018 ; Donovan et Watts 2014):

- l'adaptation des cellules spécialisées dans la détection du glucose (centrales pancréatiques, hépatiques etc) et la baisse secondaire des réponses et des symptômes « physiologiques » normalement associés à l'hypoglycémie, le syndrome de défaillance

autonome associée à l'hypoglycémie (*Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure*, HAAF, voir également section 1.5.2.1) et le syndrome de « méconnaissance de l'hypoglycémie » (*hypoglycemia unawareness*);

- une augmentation importante du risque d'hypoglycémie sévère, induisant ainsi un cercle vicieux selon lequel « l'hypoglycémie entraîne l'hypoglycémie » ;

- une augmentation « chronique » de l'exposition cérébrale à l'hypoglycémie, avec pour conséquence une altération de la vitesse de traitement cognitif.

L'étude HypoCOMPASS a montré qu'avant l'intervention *réussie* consistant à réduire « rigoureusement » les hypoglycémies biochimiques et cliniques sévères chez des patients présentant le syndrome de « méconnaissance de l'hypoglycémie », ces dernières étaient associées positivement à des taux plus élevés d'hypoglycémie, de peur de l'hypoglycémie et de neuropathie concomitante (Flatt, Little et al. 2020). Il est intéressant de noter que dans cette étude, les neuropathies périphériques étaient significativement beaucoup plus fréquentes (d'un facteur 8) chez les sujets « répondeurs partiels » à l'intervention, avec de plus une tendance accrue à la neuropathie autonome (Flatt, Little et al. 2020).

La distinction des effets propres de l'hypoglycémie sévère de ceux de la répétition de l'hypoglycémie (sévère ou non) *per se* reste à préciser. C'est l'une des raisons pour lesquelles les mécanismes impliqués dans les effets délétères des épisodes hypoglycémiques récurrents sont encore assez mal compris. Récemment, un modèle explicatif, complexe, a été proposé pour expliquer pourquoi l'augmentation de la variabilité glycémique doit être considérée comme un facteur de risque des complications du diabète. Selon ce modèle, le contrôle glycémique préalable, l'hypoglycémie elle-même et le degré d'hyperglycémie de rebond interagissent de manière synergique pour accélérer le stress oxydatif et l'inflammation, avec leur cortège de dégâts aux régions cérébrales particulièrement vulnérables, et l'accélération du déclin cognitif (McCrimmon 2020).

En conclusion de cette section consacrée aux complications associées au DT1, malgré les avancées thérapeutiques des dernières décennies, les complications à long terme restent la principale cause de morbi-mortalité chez les sujets atteints du DT1 (Htay, Soe et al. 2019, Chalakova, Yotov et al. 2021). L'espérance de vie d'un patient DT1 âgé de 20 ans était encore dans une étude récente, réduite de 1-13 ans par rapport à la population de référence (Dunger 2017). Il est toutefois intéressant de rappeler que dans les années 60, l'espérance

de vie d'un sujet atteint de DT1 âgé de 20 ans était inférieure à 30 ans (Katz and Laffel 2015), ce qui témoigne de l'amélioration très significative de la prise en charge du diabète et en particulier du DT1 ces dernières années

1.1.5. Pronostic

Sans traitement, le pronostic du DT1 est léthal, essentiellement à cause de l'acidocétose diabétique et du coma qu'elle entraîne. Grâce à plus d'un siècle de recherche et développement, le pronostic du DT1 s'est nettement amélioré (Bain, Gill et al. 2003; Miller, Secrest et al. 2012; Karamanou, Protogerou et al. 2016; DiMeglio 2018). La découverte de l'insuline il y a tout juste un siècle par Banting, Best et Mc Lead (1821) a littéralement permis de sauver la vie des patients atteints de DT1. Au-delà du traitement par insuline qui a conduit à la production de molécules d'insuline de différentes générations, et au développement des différentes modalités d'administration qui ont fait l'objet d'avancées considérables-, l'incidence des complications du DT1 a été également réduite grâce aux traitements hypolipémiants et aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine. L'ensemble de ces progrès, associés à des programmes d'éducation sur le diabète et à des outils de télésuivi ont drastiquement transformé la prise en charge du DT1 et amélioré son pronostic (Bain, Gill et al. 2003; Miller, Secrest et al. 2012; Karamanou, Protogerou et al. 2016; DiMeglio 2018).

1.2. L'insulinothérapie intensive

L'objectif du traitement du DT1 est de reproduire au plus près la sécrétion physiologique d'insuline par le pancréas (Bertachi, Ramkissoon et al. 2018; Kovatchev 2018; Franc, Schaepelynck et al. 2020; Aiello, Deshpande et al. 2021). L'insuline administrée par voie sous-cutanée est le seul traitement du DT1 (à l'exception de rares cas d'administration par voie intrapéritonéale pour des formes rares et très spécifiques de diabète ou par voie intraveineuse, utilisée alors de façon transitoire). De nombreux facteurs vont intervenir tout au long du nycthémère pour modifier la glycémie, notamment l'alimentation et l'AP (Brown 2018). L'insulinothérapie devra alors être adaptée aux variations glycémiques induites par ces facteurs perturbateurs.

L'insulinothérapie dans le DT1 peut être administrée soit sous la forme de multi-injections d'insuline, soit à l'aide d'une pompe à insuline sous-cutanée. Le principe est dans les 2 cas le même,

- (i) l'insuline basale dont la dose est relativement fixe d'un jour à l'autre sert à couvrir les besoins en insuline de base (entre les repas et la nuit) et elle peut être administrée alors soit sous la forme de l'injection d'un analogue lent de l'insuline, soit à l'aide des débits de base d'une pompe à insuline sous-cutanée.

-(ii) l'insuline prandiale qui sert à couvrir les besoins insuliniques spécifiques des repas et qui peut être administrée soit en doses fixes (plan alimentaire fixe) soit en doses variables, alors ajustées à la quantité de glucides consommée aux repas. Cette insuline prandiale qui correspond à l'injection d'un analogue rapide de l'insuline (lispro, asparte, glulisine) ou parfois d'un analogue *ultra-rapide* (Faster Aspart, FIASP ou insuline lispro ultrarapide -URLI) de l'insuline sera administré soit à l'aide d'un stylo à insuline en cas de traitement par multi-injections, soit sous la forme d'un bolus en cas de traitement par pompe à insuline sous-cutanée,

- (iii) des ajustements supplémentaires spécifiques peuvent être proposés dans certains cas, pour couvrir des repas plus conséquents qu'à l'ordinaire ou à l'inverse, en cas d'AP

Le traitement par pompe à insuline S/C est désormais considéré comme le traitement de référence du sujet atteint de DT1 (continuous subcutaneous insulin injection, CSII) d'autant que la pompe peut désormais être couplée à un capteur de glucose (dans le cadre d'un dispositif de type sensor augmented pump, SAP). Le réservoir de la pompe contient un analogue *rapide* (lispro, asparte, glulisine), parfois un analogue *ultra-rapide* (Faster Aspart, FIASP ou insuline lispro ultrarapide -URLI), de l'insuline qui sera donc délivré selon deux modalités, toutes deux réglables : (i) un débit de base (DB) qui assure les besoins insuliniques de base, et (ii) les bolus prandiaux qui assurent la couverture des apports alimentaires, surtout glucidiques, des repas. Comparée aux MII, La pompe à insuline permet une adaptation plus fine des doses d'insuline, en particulier pour l'insuline basale en permettant de définir des débits différents spécifiques par plages horaires, ajustés selon les besoins insuliniques sur l'ensemble du nyctémère.

Développée depuis les années 2000, "*l'insulinothérapie fonctionnelle*" permet de déterminer la dose d'insuline du repas, en tenant compte de la quantité de glucides que le

sujet compte consommer et de son niveau glycémique préprandial (Andrey, Masciotra et al. 2011). Le rapport insuline/glucides et la sensibilité à l'insuline sont les variables utilisées dans ce calcul (règle des 1800 ou des 1500) (Toyoshima, de Souza et al. 2015).

L'ajustement des doses d'insuline rapide à l'apport alimentaire (en particulier à la quantité de glucides consommés) a été une avancée importante dans le traitement du DT1, par rapport aux repas fixes traditionnels (ou « plan alimentaire fixe »), avec des doses fixes d'insuline. L'insulinothérapie fonctionnelle est devenue la méthode d'ajustement de référence du traitement insulinique (Andrey, Masciotra et al. 2011; Franc S, Dardari D et al, 2009).

L'activité physique (AP) est un autre facteur important de déséquilibre glycémique (Yardley, Kenny et al. 2012; Riddell, Gallen et al. 2017; Franc 2018, Duclos, Berne et al. 2019; Riddell, Pooni et al. 2020). Selon le type d'activité (aérobie, anaérobie, mixte, entraînement fractionné de haute intensité), son intensité, sa durée, et les modalités de sa réalisation, il sera possible dans une certaine mesure d'anticiper les variations glycémiques et de les prévenir. La connaissance de soi du patient sera un facteur déterminant dans la maîtrise du contrôle glycémique pendant l'AP.

1.2.1. Efficacité pour réduire les complications du DT1

L'essai interventionnel DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a évalué l'efficacité d'une insulinothérapie intensive (HbA1c autour de 7%) pour réduire le développement et la progression des complications du DT1 (Nathan and Group 2014). Un total de 1441 patients atteints de DT1 (726 sans rétinopathie au départ [cohorte de prévention primaire], et 715 avec une rétinopathie légère [cohorte d'intervention secondaire]) ont été assignés au hasard à : (i) un traitement intensif avec insuline, administré avec trois injections d'insuline quotidiennes ou plus, ou avec une pompe à insuline externe, et guidé par une surveillance fréquente de la glycémie ou (ii) un traitement conventionnel avec une ou deux injections quotidiennes d'insuline. Les patients ont été suivis pendant une moyenne de 6,5 ans et l'apparition et la progression de la rétinopathie et d'autres complications ont été périodiquement évaluées.

Dans la cohorte de prévention primaire, l'insulinothérapie intensive réduit significativement le risque de développement de la rétinopathie (-76 %), par rapport à la thérapie conventionnelle. Dans la cohorte d'intervention secondaire, l'insulinothérapie

intensive ralenti significativement la progression de la rétinopathie (-54 %) et le développement de la rétinopathie proliférative ou non proliférative sévère (-47 %). Dans les deux cohortes combinées, l'insulinothérapie intensive réduit significativement la survenue de : (i) microalbuminurie (-39 %), (ii) albuminurie (-54 %) et (iii) neuropathie clinique. Le principal événement indésirable associé à l'insulinothérapie intensive était une augmentation de deux à trois fois de l'hypoglycémie sévère.

En conclusion, l'essai interventionnel DCCT a montré qu'une insulinothérapie intensive (HbA1c autour de 7%) réduit le développement et la progression des complications du DT1 (Nathan and Group 2014), et elle est devenue le traitement de référence pour le DT1 chez l'adulte et l'enfant.

1.2.2. Le fardeau de l'insulinothérapie intensive pour le patient

L'insulinothérapie intensive nécessite que le sujet atteint du DT1 s'administre de l'insuline (multi-injections, pompe sous-cutanée), plusieurs fois par jour (Philips 2005; Stephens 2015). De plus, il doit s'appliquer une étroite surveillance glycémique, en particulier à chaque repas et encas, avant lesquels il doit quantifier, aussi précisément que possible, la quantité de glucides qu'il envisage de consommer afin d'adapter la dose d'insuline. Outre l'adhésion *per se* à ces contraintes, un tel « protocole » quotidien requiert une motivation, une régularité et une force mentale que peu de patients sont capables de maintenir dans le temps. Par ailleurs, la charge mentale induite par la gestion du diabète et de son traitement (le « *diabetes distress* » des anglo-saxons), altère notablement la qualité de vie du patient, ainsi que celle de son entourage, en particulier chez l'enfant, sans garantir un contrôle glycémique optimal (Nielsen, Ovesen et al. 2016).

1.2.3. Les programmes éducatifs

Au cours des dernières décennies, d'importants efforts de recherche et développement ont été consacrés à l'amélioration du contrôle glycémique, à commencer par le développement de programmes éducatifs spécifiques (et exhaustifs) à destination des patients et intégrés à leur parcours de soins. Ces programmes regroupés sous le terme d'**Education Thérapeutique du Patient** (ETP) visent à fournir au patient les outils pour gérer lui-même son traitement (« *empowerment* »). Le patient acquiert des compétences d'auto-soins, qui lui permettent entre autres de déterminer au quotidien la dose d'insuline à

s'administrer en fonction : (i) de la mesure du taux de glucose, (ii) du ratio insuline/glucides et du facteur de correction préétabli dans le cadre de l'insulinothérapie fonctionnelle (Toyoshima, de Souza et al. 2015 ; Philips, 2005). Pour autant, malgré ces programmes d'éducation thérapeutique, qui font partie intégrante du parcours de soin du patient, le contrôle glycémique restait sous-optimal pour une large population de patients.

Le travail des ingénieurs en lien avec des médecins a permis l'avènement de toute une série d'évolutions technologiques dont les pompes, les capteurs, les outils de télésuivi et, en dernier lieu, les boucles fermées ou pancréas artificiels, qui ont permis d'améliorer le contrôle glycémique et la qualité de vie des patients atteints de DT1.

1.2.4. Place de la technologie dans la gestion du DT1

1.2.4.1. Systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel. Au cours des années 1990, l'introduction de **capteurs de glucose interstitiel** fiables a permis la surveillance continue des taux de glucose (ou mesure continue du glucose interstitiel, MCG) et a « rationalisé » le traitement par insuline et l'a rendu plus « confortable » et plus efficace (Rodbard 2017; Olczuk and Priefer 2018). En 1999, la FDA (*Food and Drug Administration*, États-Unis) a approuvé le premier système de MCG (Olczuk and Priefer 2018). Pour une revue détaillée, technique et récente des différentes méthodes de mesure du glucose dans les fluides de l'organisme, dont le sang et le tissu interstitiel, voir Fiedorova, Augustynek et al. 2022.

Un dispositif de MCG se compose lui-même de trois éléments : (i) un capteur de glucose, petit « patch » dermique dont l'électrode s'insère sous la peau et réagit avec le glucose du fluide interstitiel générant ainsi un signal électrique, (ii) un émetteur, associé au capteur, qui envoie les signaux de mesure à intervalles réguliers (5 à 15 min), à (iii) un lecteur de glucose (connecté par câble ou par Bluetooth à l'émetteur) et doté d'une interface utilisateur pour la visualisation des observations (Borot, Benhamou et al. 2018; Olczuk and Priefer 2018; FFD 2021a). La détection du glucose se fait au moyen de l'enzyme glucose oxydase qui oxyde le glucose dans le liquide interstitiel. Le peroxyde d'hydrogène produit par la réaction est séparé sous l'effet d'un courant électrique auquel le capteur est soumis, et cela génère un signal électrique proportionnel à la concentration de glucose interstitiel (Borot, Benhamou et al. 2018, Acciaroli, Vettoretti et al. 2018). Plusieurs dispositifs de MCG doivent être calibrés par des mesures de glycémie capillaire (Borot, Benhamou et al. 2018). La calibration du signal se fait avec la glycémie capillaire simultanée, et cet étalonnage est nécessaire une

à trois fois par jour selon l'appareil. Toutefois, cette contrainte est en passe d'être levée avec la nouvelle génération de capteurs calibrés en usine (ex. Dexcom G6) : un code de calibration, fourni par le fabricant, est à saisir au démarrage. Il correspond à la « courbe de réponse », i.e. la sensibilité du capteur, établie en usine dès sa fabrication. L'utilisateur peut effectuer une calibration manuelle du système si nécessaire, ex. en cas de perte du code de calibration.

Il faut encore noter que lors des variations glycémiques, il existe une disparité entre le glucose interstitiel mesuré à partir du signal du capteur et la glycémie réelle, en raison du temps physiologique requis pour l'équilibration compartimentale du glucose interstitiel avec le glucose sanguin. Ce décalage temporel augmente en cas de variation rapide de la glycémie: il est donc préférable de faire la calibration lorsque la glycémie est stable. Avec les évolutions technologiques, le délai de latence entre glycémie capillaire et glucose interstitiel s'est beaucoup amélioré au repos, mais il augmente en revanche en cas d'AP et l'erreur relative à la moyenne (MARD) devient alors moins bonne. Ce délai plus important, associé à une moins bonne précision expose à un risque accru d'hypoglycémie (Zaharieva D, Kamura T et al. 2019).

C'est l'une des raisons pour lesquelles la plupart des systèmes de MCG possèdent des alarmes réglables, ou configurées par défaut, qui se déclenchent lors des excursions glycémiques hors de la fourchette cible.

1.2.4.2. Pompes à insuline externes. Les avancées suivantes ont rendu possible l'automatisation de la délivrance d'insuline. La pompe à insuline externe (Nimri, Nir et al. 2020; FFD 2021b) est un dispositif médical utilisé pour administrer de l'insuline par voie sous-cutanée, en continu, selon deux modalités : (i) le débit de base qui couvre les besoins en insuline de base, c'est-à-dire à distance des repas, et (ii) le bolus qui couvre les besoins prandiaux. Les besoins en insuline basale varient tout au long du nyctémère (en lien avec la variation de la sensibilité à l'insuline), ce qui se traduit par des débits différents suivant les plages horaires. Quant aux bolus, ils sont définis d'après le niveau de glycémie préprandiale, la quantité de glucides consommée aux repas (paramètres saisis ou préétablis dans le calculateur de dose de la pompe, ou assistant bolus), et si le sujet prévoit ou non de pratiquer une activité physique.

Le développement des pompes à insuline externes (Misso, Egberts et al. 2010), et leur inscription en novembre 2000 au Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS) (renommé Liste des Produits et Prestations Remboursables, LPPR) (Pinget 2002) a contribué à la diffusion de cette modalité de traitement en France. Cependant, que ce soit avec les multi-injections ou avec les pompes, la qualité de vie restait fortement altérée par la charge mentale d'un tel traitement et par les épisodes hypoglycémiques qui ne manquaient pas de survenir (Oyer 2013).

Les **pompes à insuline augmentées par capteur** (SAP, *sensor augmented pump*) permettent de suspendre l'administration d'insuline par voie sous-cutanée, soit manuellement, soit automatiquement (*SAP with automated insulin suspension*). Dans ce dernier cas, il existe deux configurations différentes : (i) suspension en cas d'hypoglycémie détectée (LGS, *threshold low glucose suspend*), ou (ii) suspension en cas d'hypoglycémie prédite (PLGS, *predictive low glucose suspend*) (Rodbard 2016). De façon générale, la SAP réduit la fréquence des épisodes hypoglycémiques graves chez les adultes comme chez les enfants (Bergenstal, Tamborlane et al. 2011 ; Ly, Maahs et al. 2014), ainsi que la charge mentale pesant sur le patient (et/ou son entourage) et sur le personnel soignant (Steineck, Ranjan et al. 2017).

1.2.5. Limitations des thérapies insulinémiques conventionnelles

Malgré toutes les avancées méthodologiques et technologiques, il s'avère qu'une large proportion de patients atteints de DT1 s'avère ne parvient pas à atteindre les objectifs de contrôle glycémique. Aux États-Unis (Miller, Foster et al. 2015; Foster, Beck et al. 2019), seulement 21% des adultes et 17% des enfants et adolescents sont aux objectifs fixés par la FDA (HbA1c <7,0% et <7,5% respectivement).

1.3. L'insulinothérapie automatisée en boucle fermée

Obtenir un bon contrôle glycémique en vie réelle et le maintenir dans le temps s'avère particulièrement difficile lorsque l'adaptation de l'insulinothérapie est réalisée par le patient lui-même au quotidien. L'ajustement du traitement insulinique est rendu plus complexe encore par l'intervention de nombreux facteurs modulant le taux de glucose, parmi lesquels les repas et l'activité physique (AP) (Franc, Schaepelynck et al. 2020). L'anticipation et la réactivité requises par les nombreuses adaptations des doses d'insuline à réaliser sur une

journée n'est pas « humainement » réalisable, et le recours à l'intelligence artificielle s'est imposée comme une nécessité pour arriver à aller au-delà des tâches assurées jusqu'alors par les patients et parvenir à améliorer tout à la fois le contrôle glycémique et la qualité de vie de ces mêmes patients. Ce défi médical majeur a stimulé la collaboration entre médecins et ingénieurs reposant sur des algorithmes permettant le contrôle automatisé de la quantité d'insuline reçue par le patient, en fonction des variations observées et prédites de sa glycémie : les dispositifs d'insulinothérapie automatisée en boucle fermée (BF) aussi appelés « pancréas artificiel » (PA).

Bien que le concept de pancréas artificiel remonte aux années 60 (sorte de « graal » pour les patients et les diabétologues), l'insulinothérapie automatisée en BF n'a été introduite que très récemment dans la pratique clinique, après une longue phase expérimentale (Bertachi, Ramkissoon et al. 2018, Kovatchev 2018, Franc, Schaepelynck et al. 2020, Aiello, Deshpande et al. 2021). Elle n'a pu voir le jour que grâce à la conjonction d'avancées technologiques majeures (avènement des capteurs de glucose, développement d'algorithmes qui serviront de commande à la pompe), d'avancées thérapeutiques et pharmacologiques (mise au point des analogues rapides et ultra-rapides de l'insuline), mais aussi les attentes croissantes des patients et des professionnels de santé, qui ont abouti à l'avènement des systèmes d'insulinothérapie automatisée en BF.

1.3.1. Composants

Le système d'insulinothérapie en BF est composé de trois éléments (Figure 3) : (i) un système de mesure en continu de la concentration de glucose interstitiel (MCG), (ii) un algorithme de contrôle qui ajuste la dose d'insuline à administrer en fonction des mesures glycémiques du système de MCG, des annonces du patient (repas, collation, activité physique), et des prédictions glycémiques calculées, et (iii) une pompe délivrant de l'insuline. En termes de conception, les systèmes en boucle fermée actuels sont de deux types : (i) à 2 composants dans lesquels l'algorithme est directement intégré à la pompe (le MCG transmet le taux de glucose à la pompe et l'algorithme détermine la dose à administrer), ou (ii) à 3 composants (l'algorithme est situé dans le terminal ; le capteur de glucose transmet le taux de glucose au terminal qui commande la pompe).

1.3.1.1. Les algorithmes de contrôle. Les algorithmes de contrôle représentent le cœur du système de PA. Ces algorithmes intègrent des modèles mathématiques complexes, prenant en compte un grand nombre de paramètres. Ces algorithmes de contrôle sont tous dotés de modules de sécurité visant à limiter les excursions glycémiques hors de l'intervalle cible. Quel que soit le système, en cas de sortie du taux de glucose de la fourchette cible, cet « *hyper/hypo minimizer* » dont fonction principale est d'assurer la sécurité du patient, prendra le pas sur l'algorithme de contrôle (Rodbard 2017). Il existe trois types principaux d'algorithme de contrôle (Fuchs and Hovorka 2020, Boughton and Hovorka 2021).

- *Algorithme de contrôle prédictif.* L'algorithme de contrôle le plus courant est l'algorithme de type MPC (« model predictive control ») (Dovc and Battelino 2020). Cet algorithme est basé sur un modèle mathématique de régulation physiologique de la glycémie qui, entre autres caractéristiques : (i) intègre les délais du transport membranaire et du métabolisme du glucose, (ii) prédit la glycémie en « temps réel », généralement à un horizon compris entre 20 et 30 min mais parfois plus long, et (iii) détermine la quantité d'insuline requise pour maintenir la glycémie à venir au plus près de la cible. Plusieurs dispositifs utilisent un algorithme de type MPC (Leelarathna, Choudhary et al. 2021 ; Franc, Schaepelynck et al, 2020), dont le système français DBLG1 de Diabeloop (Lachal, Tourki et al. 2021; Benhamou, Ranc et al. 2019; Quemerais, Doron et al. 2014) et Control-IQ de Tandem Diabetes Care (Forlenza, Ekhlaspour, et al. 2019 ; Brown, Raghinaru et al. 2018). Certains systèmes, dont le DBLG1 de Diabeloop, sont équipés d'algorithmes auto-apprenants, capables de d'améliorer au cours du temps la prédiction glycémique en prenant en compte les expériences antérieures ; de tels systèmes permettent ainsi de personnaliser le PA tout en améliorant le contrôle glycémique.
- *Algorithme de contrôle « proportional-integral-derivative ».* L'algorithme de contrôle de type « *proportional-integral-derivative* » (PID) est inspiré des servo-contrôleurs électroniques. A la manière d'un thermostat, le PID cible une valeur prédéfinie (set-point, ou point de consigne) en ajustant en permanence l'administration d'insuline en fonction de : (i) l'écart entre la valeur mesurée et la cible (terme « proportionnel »), (ii) l'aire sous la courbe entre valeur mesurée et valeur cible (terme « intégratif »), et (iii) la vitesse d'évolution de la mesure (terme « dérivatif »). Il existe des versions améliorées

ou composites de l'algorithme PID ; il peut être couplé à un module additionnel de type MPC qui permet d'affiner le contrôle, ou être doté d'un rétrocontrôle (*feedback*) exercé par le niveau estimé d'insuline sur la quantité injectée (cas du système 780G de Medtronic).

- *Algorithme de contrôle en logique floue (fuzzy logic)*. Les algorithmes en logique floue ajustent l'administration d'insuline sur la base d'un ensemble de règles logiques, mais « approximatives » (ou « fuzzy ») qui reproduisent les règles empiriques et le raisonnement des diabétologues. Equivalents à un système expert (Boughton and Hovorka 2021), ils sont actuellement utilisés dans certains systèmes, dont le MiniMed 780G de Medtronic, en renfort de l'algorithme principal pour participer aux ajustements de la dose d'insuline.
- *Algorithmes de contrôle « interopérables »*. Certains algorithmes sont aussi « interopérables », c'est à dire capables de fonctionner avec plusieurs types de pompes et/ou systèmes de MCG. L'algorithme Control-IQ de la société Tandem Diabetes Care est le premier à avoir obtenu ce label aux USA, après que le concept ait été entériné en 2019 par la FDA (Renard 2020). Il en va de même pour le système CamAPS FX commercialisé par CamDiab au Royaume-Uni (Franc, Schaepelynck et al. 2020; Leelarathna, Choudhary et al. 2021; Franc, Beltrand et al. 2022), ainsi que pour le système DBLG1 de Diabeloop. L'algorithme interopérable peut alors être installé dans un moniteur indépendant mais communicant avec les autres éléments du système (Android) ou directement dans la pompe.

1.3.1.2. Les insulines. Le système de BF utilise une pompe à réservoir unique pour une insuline rapide (insuline aspart, insuline faster aspart, insuline lispro ou insuline lispro ultrarapide URLi) qui vise à agir à la fois au long cours *via* le débit basal, et rapidement, *via* les bolus prandiaux. Avec un délai d'action inférieur à 15 min, ces insulines rapides et ultrarapides s'adaptent aux temps caractéristiques d'échantillonnage du glucose interstitiel et des algorithmes (5-15 min).

Le bolus d'insuline peut induire une hypoglycémie quelques heures après son administration initiale. C'est pourquoi plusieurs études ont comparé des insulines « ultra-

rapides » (aspart et lispro ultrarapides) à leurs homologues « rapides ». Une étude *in silico*, a montré la supériorité de la lispro ultrarapide sur l’aspart ultrarapide (Lachal, Tourki et al. 2021). Cependant, la lispro ultrarapide n’a pas montré de supériorité sur la lispro dans une autre étude (Bode, Carlson et al. 2021), et des résultats controversés ont été obtenus avec l’aspart ultrarapide *versus* l’aspart (Hsu, Buckingham et al. 2021; Lee, Paldus et al. 2021). Les systèmes de BF entièrement automatisés, visent par le recours aux insulines ultra-rapides utilisées à s’affranchir de l’annonce des repas et donc à alléger grandement la charge de gestion quotidienne du diabète (Dovc, Piona et al. 2020; Colmegna, Cengiz et al. 2021).

1.3.2. Objectifs glycémiques et critères d’évaluation

Un consensus international d'experts (Battelino, Danne et al. 2019) a défini le pourcentage de temps passé dans des fourchettes-cibles de MCG comme objectifs d'un bon contrôle glycémique avec le PA (Tableau 1). Ce consensus a ainsi fixé que : (i) le pourcentage de temps passé dans la cible 70-180 mg/dL (TIR, time in range) devait être >70%, (ii) celui en dessous de 70 mg/dL (TBR, time below range) <4%, et (iii) celui en dessous de <54 mg/dL <1% (Battelino, Danne et al. 2019). Chez les sujets jeunes (<25 ans), la cible de TIR pourrait être abaissée à 60% en fonction du risque hypoglycémique du patient et du niveau d'accès aux soins (Battelino, Danne et al. 2019). Quant aux sujets fragiles ou âgés, les objectifs seraient un TIR >50% et un TBR <1% (Battelino, Danne et al. 2019).

Tableau 1. Cibles glycémiques recommandées pour les sujets atteints de DT1

Condition	Paramètre	Cible ¹	Pourcentage de temps ¹
Adultes	TIR	70-180 mg/dL	>70%
	TBR	<70 mg/dL	<4%
	TAR	>180 mg/dL	<25%
Jeune (<25 ans)	TIR	70-180 mg/dL	>60%
Sujets fragiles ou âgés	TIR	70-180 mg/dL	>50%
	TBR	<70 mg/dL	<1%
	TAR	>250 mg/dL	<10%

TIR, time in range (temps dans la cible). TBR, time below range (temps en dessous de la cible). TAR, time above range (temps passé au-dessus de la cible). TIR, TBR et TAR exprimés en % de 24h. ¹D’après (Battelino, Danne et al. 2019). 70 mg/dL = 3,9 mmol/L ; 180 mg/dL = 10,0 mmol/L ; 250 mg/dL = 13,9 mmol/L.

1.3.3. Efficacité et sécurité

La première méta-analyse sur l'efficacité des PA a été réalisée en 2017 (Weisman, Bai et al. 2017). Portant sur un total de 585 patients (24 études chez des adultes et enfants atteints de DT1), elle a d'emblée mis en évidence les bénéfices de ces systèmes par rapport aux thérapies de référence (Weisman, Bai et al. 2017). Pour les PA hybrides monohormonaux, le gain de TIR et la réduction de TBR, calculés sur 24h, étaient respectivement de +11% (soit + 2h 30min dans l'objectif) et de -1,7% (soit - 24 min en hypoglycémie) (Weisman, Bai et al. 2017). Ces résultats ont été largement confirmés par trois méta-analyses ultérieures, réalisées chez l'enfant (Bekiari, Kitsios et al. 2018; Karageorgiou, Papaioannou et al. 2019) et chez l'adulte (Bekiari, Kitsios et al. 2018; Fang, Liu et al. 2021). Il faut noter de plus que le temps passé en hyperglycémie était également et significativement diminué avec le PA par comparaison aux systèmes de référence (de -3% à -9%) (Bekiari, Kitsios et al. 2018; Karageorgiou, Papaioannou et al. 2019).

Tableau 2. Efficacité des systèmes d'insulinothérapie en BF chez les sujets atteints de DT1

Population	TIR ¹	TBR ²	Référence
Adultes	70,9% vs 60,5% [+10,6%]	N.R. [-1,7%]	(Weisman, Bai et al. 2017)
Age <18 ans	67,0% vs 55,8% [+11,8%]	1,7% vs 2,8% [-1,1%]	(Karageorgiou, Papaioannou et al. 2019)

TIR, time in range (temps dans la cible). TBR, time below range (temps en dessous de la cible). TIR et TBR exprimés en % de 24h. ¹Temps dans la cible avec PA versus traitements de référence [pourcentage de gain] (valeurs moyennes). ²Temps en dessous de la cible avec PA versus les dispositifs de référence [pourcentage de réduction] (valeurs moyennes). N.R., non-rapporté. 70 mg/dL = 3,9 mmol/L; 180 mg/dL = 10,0 mmol/L. Dispositifs de référence : pompe (CSII, continuous subcutaneous insulin Infusion) et SAP (sensor-augmented pump).

Les résultats des méta-analyses de Weisman et al (Weisman, Bai et al. 2017) et Karageorgiou et al (Karageorgiou, Papaioannou et al. 2019) portant sur les valeurs moyennes de TIR et de TBR avec PA *versus* les dispositifs de référence (Tableau 2) montrent que ces valeurs sont dans la cible avec le PA, alors que ce n'est pas le cas avec les thérapies insuliniques de référence (par pompe CSII et par pompe augmentée SAP). A noter que selon une autre métaanalyse reposant sur un petit nombre d'articles (probablement ceux pour lesquels les données étaient accessibles), plus récente, le gain de TIR apporté par l'utilisation de la BF serait de + 9,5% chez les enfants et adolescents (n=4 ECR, 144 patients), mais

« seulement » de + 1,1 %, chez l'adulte (n=2 ECR, 122 patients), avec un effet global « moyen » de + 6,2% (Eckstein, Weilguni et al. 2021).

1.3.4. Le système d'insulinothérapie en BF DBLG1

Le système DBLG1 est un système d'insulinothérapie en BF, fabriqué par Diabeloop (France). Il est commercialisé et a déjà obtenu son prix de remboursement (HAS 2020).

Le DBLG1 est un système à une seule hormone, exécutant un algorithme original, multicouche de type MPC (*Model Predictive Control*), renforcé par une matrice décisionnelle (Quemerais, Doron et al. 2014; Benhamou, Franc et al. 2019; Franc, Schaepelynck et al. 2020; Hanaire, Franc et al. 2020; Amadou, Franc et al. 2021; Franc, Benhamou et al. 2021). Il a été développé sur la base du modèle physiologique, prédictif non linéaire de Hovorka (Hovorka, Canonico et al. 2004). Le module d'apprentissage automatique réévalue en continu les 11 paramètres du modèle physiologique. Les paramètres individuels qui doivent être saisis sont: le poids, les ratios insuline/glucides des repas, le facteur de compensation (ou correction), traduisant la sensibilité à l'insuline et le profil basal d'insuline tel que défini par le diabétologue. Saisis à l'initialisation, ces paramètres individuels peuvent être adaptés ultérieurement.

Tableau 3. Systèmes d'insulinothérapie en BF

Système	Capteur ¹	Algorithme ²	Pompe	Référence
DBLG1	Dexcom G6	DBLG1 (MPC « amélioré ³ »)	Kaleido	(HAS 2020)
MiniMed 670G	Guardian Sensor 3	SmartGuard (PID-IFB)	MiniMed 670G	(HAS 2020)
MiniMed 780G	Guardian Sensor 3 ⁴	SmartGuard (PID-IFB)	MiniMed 780G	(HAS 2021)
Tandem Control-IQ	Dexcom G6	Control-IQ technology (MPC)	t:slim X2	(JDRF 2020)
Cam APS FX	Dexcom G6	CamAPS FX (MPC)	Dana RS ou Dana-i	(Breton and Kovatchev 2021)
Omnipod 5 Horizon	Dexcom G6	Horizon (MPC)	Omnipod 5	(Insulet 2021)

¹Capteur et transmetteur. ²Algorithme (type). ³Algorithme multicouche optimisé par machine learning.

⁴Bientôt Guardian Sensor 4. IFB, insulin feed-back.

1.3.4.1. *Composants.* Le système DBLG1 utilise (Tableau 3) : (i) le capteur et transmetteur DEXCOM G6 (ii) la pompe à insuline externe Kaleido (fabriquée par Vicentra) et (iii) un terminal mobile contenant l'algorithme DBLG1 (Benhamou, Huneker et al. 2018, HAS 2020)

(actuellement terminal Mobigo, fabriqué par Mobiwire) (Franc, Schaepelynck et al. 2020, HAS 2020) (Figure 3). Un couplage avec la pompe Insight de la société Roche a également été effectué et une cohorte de patients en Allemagne en est équipée actuellement. Le système DBLG1 a vocation à être compatible avec plusieurs capteurs ou pompes (interopérabilité).



Figure 3. Le système DBLG1. En main : terminal dédié. Sur l'abdomen : capteur Dexcom G5. Sur le bras : pompe patch (en bleu), patch d'injection (en blanc).

1.3.4.2. Fonctionnement. L'algorithme du système DBLG1 est un algorithme multicouche auto-adaptatif, optimisé par *machine learning* (Franc, Schaepelynck et al. 2020) (Tableau 4). Basé sur un modèle physiologique couplé à un système expert, le module central assure la gestion décisionnelle de l'insuline à court terme, sous le contrôle préemptif du module de sécurité qui évalue et tempère le risque d'hypoglycémie. Il est complété par un module d'intelligence artificielle d'auto-apprentissage qui permet l'optimisation à plus long terme des paramètres personnalisés (Franc, Schaepelynck et al. 2020) : (i) l'estimation de la quantité de glucides peut être réalisée par défaut de manière semi-quantitative (petite, moyenne ou grande par rapport à d'habitude), et le système est auto-adaptatif ; (ii) il est également possible d'indiquer les repas riches en lipides avec l'option « repas gras », ce qui conduira à des cinétiques de délivrance de l'insuline légèrement différentes, et là encore à

une possibilité d'autoapprentissage de l'algorithme, (iii) comme le font les autres systèmes en BF hybride (Section 1.7), le DBLG1 autorise la déclaration par le patient à l'avance (éventuellement plusieurs heures en amont) de l'AP, de son intensité et de sa durée à la suite de quoi l'algorithme rehausse la cible glycémique et procèdera à certains ajustements prenant en compte en particulier l'intensité et la durée de l'activité ; (iv) si le repas ou l'AP ne sont pas annoncés, le système corrigera mais avec retard (pour la gestion détaillée de l'AP, voir section 1.7.).

Tableau 4. Principales fonctionnalités des trois systèmes d'insulinothérapie en BF disponibles en France

Fonctions, gestion	DBLG1	MiniMed 780G	Tandem Control-IQ
Passage en mode BF	Instantané	Après 7 j en mode SmartGuard	Instantané
Paramètres à initialiser	DB, poids, CHO, DTQ	DB, Cible glycémique ¹ , IA, I/G	Poids, DTQ, PR, Agenda de sommeil
Modalités de fonctionnement	Modulation du DB, Micro-bolus	Modulation du DB, Bolus ²	Modulation du DB, Micro-bolus
Gestion des repas	Assistant bolus	Assistant bolus	Assistant bolus
Gestion de l'AP	Déclaration ³ , DB et cible ⁴	Déclaration ⁵ . Cible et bolus ⁶	Activation ⁷ , AC, Schéma « DB » ⁸
Modes particuliers	Mode Zen, Mode confidentiel	Modes Silence et Objectif temporaire	Mode Sommeil ⁹
Télésurveillance	Possible avec YourLoops	--	--
Plateforme de téléchargement		Environnement CareLink Personal/Pro	Tandem T:Connect MyDiabby. Glooko
Application	Non (terminal dédié)	CareLink™ Connect	T:simulator TM App ¹⁰ Dexcom G6 App ¹¹
Accès aux données du patient	En direct (application) ¹²	Via plateforme ¹³ En direct ¹⁴	Téléchargement ¹⁵
Autre	--	--	MaJ du logiciel sécurisé (téléchargement à code unique)

¹Cible glycémique (par défaut : 100 mg/dL ; 110, 120 mg/dL). ²Bolus correctifs auto. ³Déclaration de l'AP possible 1 à 2 h avant (avec indication de durée prévue et intensité). ⁴Réduction DB et augmentation cible. ⁵Déclaration de l'AP possible 1 à 2 h avant. ⁶Cible temporaire : 150 mg/dL et pas de bolus correctif automatique. ⁷Mode « exercice » à activer 1-2 h avant. ⁸Définition possible d'un schéma « DB » pour AP. ⁹Mode Sommeil (pas de bolus correctif auto). ¹⁰Si smartphone compatible. ¹¹Dexcom CLARITY. ¹²Accès en direct (si autorisation) via la plateforme YourLoops. ¹³Accès aux données via plateforme (le patient doit avoir déchargé sa pompe). ¹⁴Via l'application CareLink™ Connect. ¹⁵L'accès aux données requiert le téléchargement des données de la pompe (pour récupérer les données pompe & capteur ; pas de push des données vers un portail/ ou cloud). AC, augmentation cible. AP, activité physique. BF, boucle fermée. CHO, quantité moyenne de CHO aux repas. DB, débit de base. DTQ, dose totale d'insuline quotidienne. IA, durée de l'insuline active (2-8h). I/G, ratio insuline/glucides. MaJ, mise à jour. PR, profil de référence (débits de base, sensibilités, ratios).

Ajustements des doses d'insuline et fonctionnement de l'algorithme. L'objectif cible est fixé par défaut à 110 mg/dl. Mais le système DBLG1 permet de moduler l'objectif glycémique ainsi que le seuil d'hypoglycémie. Si l'objectif est atteint le maintien en normoglycémie sera

réalisé par la modulation éventuelle du débit de base. Si la glycémie vient à monter et à dépasser le seuil d'hyperglycémie, alors le débit basal est augmenté et l'algorithme administre alors des micro-bolus. En cas de chute de la glycémie avec prédiction de la survenue d'une hypoglycémie dans les 2 heures, le système suspend l'administration d'insuline et, si cela est insuffisant pour éviter une hypoglycémie, il émet une recommandation de resucrage. *Nota bene* : l'objectif cible est configurable et peut varier de 100 à 130 mg/dL (5,6-7,2 mmol/L), de même que le seuil d'hypoglycémie, qui lui peut varier de 60 à 85 mg/dL (3,3-4,7 mmol/L). Le seuil d'hyperglycémie est en revanche fixé à 180 mg/dL (10,0 mmol/L), il est possible de changer cette valeur mais cela n'aura pas d'impact sur le traitement et ne servira qu'à changer la couleur sur l'écran du DBLG1. Enfin, DBLG1 est le seul système à proposer un resucrage quantifié en cas d'hypoglycémie effective, mais aussi et surtout en prévision de celle-ci (recommandation par exemple de prendre 15 g de glucides pour prévenir une hypoglycémie prédite par le système dans la demi-heure).

Le Tableau 4 présente les principales fonctionnalités du système DBLG1 (Franc, Schaepelynck et al. 2020; Franc, Beltrand et al. 2022) (nb: une présentation plus détaillée des possibilités de personnalisation (*customisation*) de l'algorithme est fournie dans l'appendice de notre article Benhamou, Franc et al. 2019):

- Les modalités de passage en mode boucle fermée et modalités de fonctionnement.
- Les modalités de gestion des repas et de l'AP.
- Les plateformes de téléchargement/ou de télésuivi associées.

Pour une présentation très détaillée des

Le système DBLG1 de Diabeloop peut être prescrit en France chez le sujet adulte atteint de DT1, ayant une expérience d'au moins six mois de pompe et une HbA1c $\geq 8\%$ (HAS 2020). En pédiatrie, une étude récente a montré que le système DBLG1 réduit significativement les hypoglycémies chez les enfants de 6-12 ans atteints de DT1 (Kariyawasam, Morin et al. 2022). La démonstration de l'efficacité et de la sécurité de ce système chez ces enfants par cette étude laisse présager d'une indication à venir pour le DBLG1 chez l'enfant.

1.3.5. Les autres systèmes d'insulinothérapie en BF disponibles en France

Hormis le système français DBLG1, d'autres systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée ont été récemment introduits en France ou sont en passe d'être disponibles (Tableau 4) :

- Le système MiniMed 780G (HAS 2021), évalué positivement par la HAS (Haute Autorité de Santé) et dont le remboursement est désormais obtenu ; NB, son prédécesseur, le MiniMed 670G a été évalué par la HAS, mais n'est pas remboursé (HAS 2020).
- Le système Tandem Control-IQ (FFD 2021c), est en cours d'évaluation par la HAS (il est toutefois disponible dans les centres initiateurs de PA, sans remboursement, en financement privé).
- le système CamAPS (CamDiab), en attente de disponibilité en France, donc non présenté dans le Tableau 4 (à noter qu'il a obtenu le marquage CE).

Ces systèmes d'insulinothérapie en BF ont les caractéristiques suivantes : (i) ce sont des systèmes hybrides car les repas et l'AP doivent encore être annoncés (à noter que tous proposent un « assistant bolus » pour les repas), et (ii) ce sont des systèmes monohormonaux car ils ne fonctionnent qu'avec de l'insuline.

1.3.5.1. Système MiniMed 780G (Medtronic). Le système MiniMed 780G de Medtronic (Carlson AL, Bode BW et al. 2020; Beato-Vibora, Gallego-Gamero et al. 2021; Collyns, Meier et al. 2021; McVean and Miller 2021; Medtronic 2021) est une version améliorée du système MiniMed 670G. Le MiniMed 670G (Leelarathna and Thabit 2018; Saunders, Messer et al. 2019) a été évalué par la HAS (HAS 2020), mais n'a pas eu d'évaluation médico-économique (Tableau 2), et il n'est pas inscrit sur la LPPR (mise-à-jour du 13-08-2021). Le MiniMed 670G a néanmoins pu être utilisé dans le cadre d'essais cliniques.

« Le système MiniMed 780G peut être prescrit en France chez le patient DT1, adulte et enfant âgé d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (DTQ, dose totale quotidienne d'insuline ≥ 8 unités par jour) par perfusion sous-cutanée d'insuline (pompe externe) depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance pluriquotidienne (≥ 4 par jour) » (HAS 2021).

Caractéristiques du système. L'algorithme du système MiniMed 780G est couplé au capteur Sensor G3 (nécessitant ≥ 2 calibrations par jour sont nécessaires) (Collyns, Meier et al. 2021, McVean and Miller 2021) mais la version sur le point d'être remboursée devrait être associée au capteur Sensor G4, qui ne nécessite pas de calibration. Par rapport à son prédécesseur le 670G, le MiniMed 780G présente les avantages suivants : (i) la cible glycémique est réglable

à 100 (par défaut), 110 ou 120 mg/dL, alors qu'elle était fixée à 120 mg/dL pour le MiniMed 670G, (ii) en termes de sécurité, il active le mode PLGS (Predictive Low Glucose Suspend) en cas de sortie inopinée du mode boucle fermée, si celui-ci avait été programmé auparavant (iii) il est capable de calculer et d'injecter des bolus de correction automatiques, à la différence du dispositif 670G, et (iv) il présente d'autres améliorations, en particulier sa facilité d'utilisation et de configuration ainsi qu'à une connectivité Bluetooth. Le Tableau 4 résume les fonctionnalités du dispositif Minimed 780G (Franc, Schaepelynck et al. 2020). Pour la gestion de l'AP par le MiniMed 780G, voir section 1.7.2.2.).

Efficacité et sécurité. Deux essais pivots chez des patients atteints de DT1 ont démontré l'efficacité et la sécurité du système MiniMed 780G (Carlson, Bode et al. 2020; Collins, Meier et al. 2021). Ces résultats ont été confirmés par deux études observationnelles en vie réelle (Beato-Vibora, Gallego-Gamero et al. 2021; Medtronic 2021).

1.3.5.2. Système Tandem Control-IQ (Tandem Diabetes Care). Le système Tandem Control-IQ de Tandem Diabetes Care (États-Unis) a été approuvé par la FDA pour les patients atteints de DT1 âgés de 6 ans et plus en juin 2020 (JDRF 2020), il a obtenu le marquage CE en novembre 2019 (Franc, Schaepelynck et al. 2020), il est en cours d'évaluation par la HAS, et il est désormais disponible dans des Centres Initiateurs d'insulinothérapie automatisée en BF mais n'est pas pour l'instant remboursé (FFD 2021).

Caractéristiques du système. Le Tandem Control-IQ est l'évolution vers la BF du système Basal-IQ (Cherubini, Rabbone et al. 2021; Ekhlaspour, Schoelwer et al. 2021). La technologie Basal-IQ est un PLGS, qui associe le capteur Dexcom G6 à la pompe Tandem t:slim X2. L'algorithme Control-IQ (de l'Université de Virginie) est de type modulaire MPC et il est embarqué dans la pompe elle-même. Control-IQ cible un intervalle de valeurs glycémiques (112,5 -160 mg/dL), d'où le terme « *control to range* », et non pas une cible glycémique, comme le font les systèmes 670G et 780G de Medtronic (Leelarathna, Choudhary et al. 2021). L'intervalle cible peut lui-même être adapté aux périodes de sommeil ou aux périodes d'exercice physique (passage respectivement en mode « Sommeil » et en mode « Exercice »). Avec le capteur Dexcom G6, calibré en usine, le système Control-IQ ne requiert pas de calibrations par le patient. Le Tableau 4 résume les fonctionnalités liées au système Control-IQ (Franc, Schaepelynck et al. 2020) (voir également section 1.7.2.3. pour la gestion de l'AP).

Efficacité et sécurité. Un ECR pivot a démontré la supériorité du système Control-IQ *versus* SAP sur l'amélioration du contrôle glycémique (Brown, Kovatchev et al. 2019) (Tableau 5). Un deuxième ERC pivot a confirmé cette supériorité chez l'enfant (Breton, Kanapka et al. 2020). Aucun épisode d'acidocétose ou d'hypoglycémie sévère n'a été observé dans ces deux études (Breton, Kanapka et al. 2020). Une étude de courte durée (5 jours) (Ekhlaspour, Schoelwer et al. 2021) a montré la sécurité d'emploi du système Control-IQ chez le tout-petit enfant (2-5 ans).

1.3.6. Les autres systèmes d'insulinothérapie en BF attendus en France

Deux autres systèmes d'insulinothérapie en BF, ayant reçu le marquage de conformité européenne (marquage CE) sont en passe d'être officiellement disponibles en France, à plus ou moins long terme :

- le CamAPS FX app (Leelarathna, Choudhary et al. 2021), qui a reçu le « marquage CE (conformité européenne) » chez l'enfant dès l'âge de 1 an. Ce marquage indique que le produit est conforme aux exigences réglementaires en vue de sa libre circulation sur le territoire de l'Union européenne (<https://www.entreprises.gouv.fr/fr/libre-circulation-des-produits/la-libre-circulation-des-marchandises-europe/marquage>),
- l'Omnipod 5 Horizon (Franc, Schaepelynck et al. 2020; Insulet 2021), qui a déjà fait l'objet d'évaluations aux USA, et dont l'essai pivot a été publié récemment (Brown, Forlenza et al. 2021) et devrait arriver à plus long terme.

Enfin, il existe plusieurs systèmes non-commerciaux (« faits-maison »), *i.e.* : les systèmes DIYAPS « Do It Yourself Artificial Pancreas » (WeAreNotWaiting 2013; Kesavadev, Srinivasan et al. 2020; Asarani, Reynolds et al. 2021; Boscari and Avogaro 2021; Gawrecki, Zozulinska-Ziolkiewicz et al. 2021; Lum, Bailey et al. 2021).

1) Système CamAPS FX app (CamDiab, UK). Evolution des systèmes expérimentaux « Florence », le système CamAPS FX app a été développé par l'équipe du Professeur Hovorka de l'Université de Cambridge (Royaume-Uni) (Bally, Thabit et al. 2018, Tauschmann, Thabit et al. 2018; Tauschmann, Allen et al. 2019). Le CamAPS FX app a reçu le marquage CE en novembre 2019 (Leelarathna, Choudhary et al. 2021), et il est commercialisé au Royaume-Uni par CamDiab (<https://camdiab.com>).

Caractéristiques du système. Le CamAPS FX app associe le capteur Dexcom G6 à la pompe Dana Diabecare RS ou Dana-i (Sooil Development, Seoul, Corée) (Tableau 3). L'algorithme est de type MPC adaptatif, avec un point de consigne personnalisable entre 80 et 200 mg/dL (4,4 et 8,9 mmol/L). Il est hébergé comme « app » dans le smartphone (Android) du patient (smartphone non dédié) (Boughton and Hovorka 2021). Le système CamAPS FX app est compatible avec les insulines rapides et avec l'insuline ultra-rapide Faster Aspart (Boughton, Hartnell et al. 2021). Il présente la caractéristique d'être globalement adaptatif, mais est également capable d'apprentissage spécifique pour la journée, pour les repas et pour la DTQ d'insuline (Leelarathna, Choudhary et al. 2021). Le système CamAPS FX app ne requiert à l'initialisation que le poids du sujet et la DTQ d'insuline (Fuchs and Hovorka 2020). Couplé avec le capteur Dexcom G6 calibré en usine, il ne nécessite pas de calibrations capillaires.

Efficacité et sécurité. Les études « boucle fermée versus thérapie SAP » qui ont permis l'approbation du système CamAPS FX app ont été réalisées avec les prédécesseurs dits « Florence » (Thabit, Tauschmann et al. 2015; Bally, Thabit et al. 2017; Tauschmann, Thabit et al. 2018). Globalement, ces études ont démontré une amélioration significative du contrôle glycémique. De plus, aucun évènement grave attribuable au système de PA n'a été observé (hypoglycémie sévère, acidocétose).

2) *Système Omnipod 5 Horizon (Insulet).* Le système Omnipod 5 Horizon (Insulet, États-Unis) a obtenu le marquage CE en novembre 2019 (Franc, Schaepelynck et al. 2020), mais il n'a pas été évalué par la HAS. Aux États-Unis, le système vient d'être approuvé par le FDA sur la base d'une étude pivot (Insulet 2021).

Caractéristiques du système. Le système Omnipod 5 Horizon se compose d'un capteur Dexcom G6, d'une pompe « patch » (avec canule de perfusion à demeure), et d'un terminal de contrôle et d'affichage, le « PDM » (*Personal diabetes manager*) (Cobry, Berget et al. 2020) (Tableau 3). L'algorithme, de type MPC avec une cible glycémique personnalisable aux valeurs suivantes : 110, 120, 130, 140, et 150 mg/dL, est logé dans le corps de la pompe (Cobry, Berget et al. 2020). Le système Omnipod 5 possède un module de sécurité protégeant des hypoglycémies en cas d'exercice physique par une réduction temporaire du débit de base (« HypoProtect ») (Cobry, Berget et al. 2020).

Efficacité et sécurité. L'étude pivot chez deux groupes de patients atteints de DT1 (adultes et enfant) (Brown, Forlenza et al. 2021; Insulet 2021) a permis l'approbation de l'Omnipod 5 Horizon par la FDA.

3) *Les pancréas artificiels « faits-maison » (DIYAP, Do It Yourself Artificial Pancreas)*. Les essais cliniques pivots avec les systèmes d'insulinothérapie en BF, et leur commercialisation, constituent des étapes du développement longues et incertaines. Face à ces lenteurs, une frange croissante de patients diabétiques, de familles d'enfants diabétiques, de médecins et personnels soignants, aidés par des ingénieurs et des informaticiens, se sont réunis sous la bannière « WeAreNotWaiting » fin 2013 (WeAreNotWaiting 2013), dans le but de mettre au point un PA « fait-maison ». Des PA « fait-maison » (i.e. assemblés et gérés par le patient lui-même) ont donc émergé - c'est le système de contrôle dit « Do It Yourself Artificial Pancreas System » (DIYAPS) (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020). Une étude récente rapporte 9500 patients atteints de DT1 utilisant un DIYAPS (Lum, Bailey et al. 2021).

Caractéristiques des DYAPS. Il existe actuellement trois DIYAPS hybrides (monohormonaux) : OpenAPS, AndroidAPS et Loop (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020). Pour l'heure, malgré leurs performances et un nombre croissant de publications, aucun n'est approuvé par la FDA, ni n'a fait l'objet d'une évaluation par la HAS (juillet 2022).

Le système OpenAPS est le plus ancien (2012), et probablement le plus répandu des systèmes « faits-maison » (<https://www.openaps.org>). Il a été développé à l'initiative d'une patiente atteinte de DT1, Dana Lewis, l'une des membres à l'origine du mouvement « WeAreNotWaiting ». Toutes les communications se font *via* Bluetooth. OpenAPS possède plusieurs modules de sécurité, dont un pour l'ajustement de la dose d'insuline en réponse aux variations « extrêmes » des lectures de MCG (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020). Récemment, un module personnalisable d'assistance aux repas lui a été adjoint (AMA, *Advanced Meal Assist*) (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020).

Développé depuis 2017, le système AndroidAPS est très proche d'OpenAPS, mais il fonctionne sur des smartphones Android/Google (<https://www.androidaps.org>). Comme OpenAPS, ses communications (MCG/App/pompe) se font exclusivement via Bluetooth. Il fonctionne avec les mêmes modules de base que OpenAPS, et il propose de multiples possibilités de télésurveillance, en particulier pour les parents d'enfants diabétiques. Beaucoup d'utilisateurs récents choisissent AndroidAPS car il offre davantage de combinaisons d'éléments compatibles et sous garantie tels que les pompes (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020).

Le système Loop (<https://www.loopdocs.org>) est le DIYAPS « open source » pour iOS, le système d'exploitation des iPhone et Apple Watch (Apple). Il est développé depuis 2015 par un « *D-Dad* » (père d'enfant diabétique) et un ingénieur biomédical, lui-même atteint de DT1. L'iPhone reçoit les données de MCG et communique avec la pompe via Bluetooth, mais les protocoles du système d'exploitation iOS d'Apple étant particuliers, Loop requiert une interface pour les communications internes du dispositif Loop (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020). L'utilisation de la plateforme *Nightscout* est recommandée (téléchargement des données, échanges), spécialement pour les parents et professionnels de santé qui suivent à distance l'évolution glycémique d'un enfant ou d'un patient (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020).

Efficacité et sécurité des DIYAPS. Deux revues récentes (Kesavadev et al (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020) concernant 9 études chez plus de 170 patients atteints de DT1, et Asarani et al (Asarani, Reynolds et al. 2021) concernant 10 études pour un total de 730 patients) ont rapporté des bénéfices marqués et significatifs des PA « faits-maison ». Néanmoins, ces études étaient pour beaucoup observationnelles, exploitant des données auto-rapportées, et à risque de biais élevé (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020, Asarani, Reynolds et al. 2021).

Une étude clinique mono-centrique avec le PA hybride AndroidAPS (Gawrecki, Zozulinska-Ziolkiewicz et al. 2021) (12 patients atteints de DT1 adultes traités durant 12 semaines) a mis en évidence une amélioration significative du contrôle glycémique (TIR +11,3% ; Δ HbA1c -0,5%). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère ni d'acidocétose diabétique n'a été rapporté. Cette étude rigoureuse confirme ainsi *a priori* la sécurité et l'efficacité des PA « faits-maison » (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020, Asarani, Reynolds et al. 2021).

Les résultats de ces études observationnelles en vie réelle sont en faveur de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs DIYAPS, et leur usage semble s'accompagner d'une amélioration de la qualité de vie, mais ces dispositifs n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques randomisés qui auraient permis d'éviter certains biais (de sélection en particulier) (Braune, Lal et al. 2022). Des études supplémentaires et plus ambitieuses, avec les différents types de PA « faits-maison » sont nécessaires pour véritablement cerner ces dispositifs et pour les évaluer en termes d'efficacité et de sécurité, comme en termes de qualité de vie (Braune, Lal et al. 2022).

Problèmes spécifiques aux DIYAPS. Malgré leurs performances, les systèmes « faits-maison » présentent plusieurs risques et limitations (Kesavadev, Srinivasan et al. 2020; Boscarri and Avogaro 2021) :

- *Sécurité.* A ce jour, peu d'études cliniques de sécurité sont disponibles, ce qui rend difficile leur évaluation.
- *Aspects juridiques et éthiques.* Les DIYAPS ne sont pas réglementés et ils n'ont pas l'approbation des organismes de régulation, ce qui pose des problèmes juridiques et éthiques aux fabricants des appareils, aux investisseurs, ainsi qu'aux professionnels de santé.
- *Cyber-sécurité.* Comme pour les systèmes approuvés, les données issues des DIYAPS sont fréquemment exportées dans le cloud. Même si ces données sont censées être cryptées, il existe une probabilité de piratage, avec par exemple la possibilité au moins en théorie de prise de contrôle de la pompe et donc de l'administration d'insuline.
- *Aspects techniques.* L'obtention des éléments nécessaires et compatibles pour construire un DIYAPS est difficile. De la même façon, l'obtention, l'installation et la mise en place de l'algorithme et des modules requis requièrent un savoir-faire technique certain. La configuration (paramétrage) peut être complexe et décourager certains patients.
- *Aspects financiers.* Le manque de preuves entrave la mise en place d'une politique de soutien et l'éventuelle prise en charge des DIYAPS. La charge financière du système incombe au patient qui en fait le choix.

Ces différents dispositifs de BF ont vocation à supplanter les traitements conventionnels du DT1 (MII et pompes +/- augmentées de capteurs), et pour cela, ils doivent être en mesure d'assurer un bon contrôle glycémique dans la journée en particulier, malgré l'intervention de facteurs perturbateurs de la glycémie comme les repas ou l'activité physique.

Dans la métaanalyse de Weisman, Bai et al (2017), 20 comparaisons ont évalué des dispositifs de BF monohormonaux à une seule hormone. Avec les dispositifs monohormonaux l'amélioration du temps dans la cible était de + 11,06% [6,94 to 15,18] (soit + 2h40 dans la cible 70-180 mg/dL, 3,9-10,0 mmol/L) et le TBR (< 70 mg/dL) était réduit d'environ ½ h (27 min, P = 0,02) *versus* comparateur, c'est-à-dire ici SAP.

Pour ce qui est des repas, du fait du délai d'action des analogues rapides ou ultra-rapides de l'insuline actuellement disponibles, il n'est pas possible d'avoir une correction instantanée de la glycémie qui intègre la quantité de glucides consommée au repas. Pour pouvoir anticiper l'élévation glycémique liée à la prise du repas (et en particulier des glucides), il est donc nécessaire que le sujet déclare la quantité de glucides qu'il compte consommer. Les différents systèmes actuellement disponibles en France imposent cette déclaration anticipée des glucides. On parle donc pour cette raison de dispositif de BF hybrides.

L'activité physique (AP) est un des autres éléments perturbateurs majeurs de la glycémie et qui devra encore être anticipé avec les dispositifs de BF actuels pour permettre les ajustements insuliniques adéquats et pour limiter en particulier le risque hypoglycémique.

1.4. L'activité physique dans la prise en charge du sujet atteint de DT1

1.4.1. Activité physique : généralités, définitions

D'un point de vue physiologique, on définit l'AP comme tout mouvement corporel provoqué par la contraction d'un muscle squelettique qui augmente sensiblement la dépense énergétique par rapport au repos (Riddell, ATTD 2022). L'AP peut être réalisée soit dans le cadre quotidien, sans objectif ni programmation particuliers (maison, jardinage, travail, marche, usage des escaliers, déplacements), soit dans une démarche plus générale de santé et de développement personnel. Le *sport* représente l'ensemble des exercices physiques pratiqués de manière méthodique, programmée et régulière, sous forme d'activités collectives ou individuelles, avec ou sans aspect compétitif. Une classification des activités sportives, basée sur une série de paramètres caractérisant l'engagement cardiovasculaire et métabolique (HR, SV, VO₂,...) a été proposée (Mitchell, Haskell et al. 2005). Entre pratique sportive proprement dite et AP tel que définie plus haut, le terme *exercice physique* représente une activité « intermédiaire », motivée par une démarche de santé et d'amélioration de la condition physique, éventuellement structurée par des plages de temps dédiées (marche quotidienne, jogging, sessions hebdomadaires en clubs de sports dits de loisirs, tels que le badminton). Toutefois, les termes *activité* et *exercice* sont fréquemment utilisés de façon interchangeable (Riddell, Pooni et al. 2020). Dans ce document, nous utiliserons indistinctement les termes « exercice », « effort » et « activité ».

Du point de vue énergétique, on l'AP sera donc définie par rapport à la dépense énergétique de repos. (Riddell, ATTD 2022), cette dernière étant définie par le métabolisme énergétique de base (MEB), i.e. l'énergie minimale dépensée pour maintenir métabolisme, fonctions vitales et thermogénèse. Le métabolisme de base dépend de façon complexe de la masse et de la surface corporelles : la valeur du MEB est de l'ordre de 1 400 et 2 000 kCal/j, pour la femme et l'homme adultes, respectivement. A titre indicatif, exprimée en seuls glucides comme source énergétique (4 kCal/g de glucides), cette valeur de MEB correspondrait à 350 et 500 g de glucides par jour, respectivement.

1.4.1.1. Les différents types d'AP. Les activités physiques pratiquées sont extrêmement variées, qu'elles soient en résistance (ex. musculation), en endurance (ex. footing), en force (ex. musculation), en assouplissement ou équilibre (ex. yoga).

L'exercice peut être classifié au premier ordre en exercice aérobie et exercice anaérobie, suivant le système énergétique prédominant (Mitchell, Haskell et al. 2005; Yardley, Kenny et al. 2012), mais la plupart des activités physiques impliquent une combinaison des systèmes énergétiques. Ainsi, selon le type et la durée de l'AP, différents substrats énergétiques peuvent intervenir (glucides, lipides, corps cétoniques, créatine-phosphate) (Coker and Kjaer 2005; Hargreaves and Spriet 2018; Brooks 2020).

L'intensité de l'exercice aérobie est généralement mesurée en estimant le pourcentage de VO₂max (quantité maximale d'oxygène que l'organisme peut utiliser par unité de temps), ou le pourcentage de HRmax (fréquence cardiaque maximale, HR : heart rate) (Riddell, Pooni et al. 2020 ; Sigal, Penny et al. 2004). Lorsque la quantification de VO₂max et de HRmax n'est pas disponible, une échelle d'autoévaluation de l'intensité de l'effort peut être utilisée, telle que l'échelle de Borg, qui s'étend de 6 (repos) à 20 (effort considéré comme maximal) (Borg 1982).

Le Tableau 5 présente l'équivalence entre les échelles quantitatives de la VO₂ (% de VO₂max), de la fréquence cardiaque (% de FCmax) et du niveau d'effort perçu (échelle de Borg, *Relative perceived effort*), selon l'ADA (Zinman, Ruderman et al. 2003).

Tableau 5. *Consommation d'oxygène, fréquence cardiaque et effort perçu lors de l'AP*

Intensity	Relative intensity		
	Vo _{2max} (%)	Maximal heart rate (%)*	RPE†
Very light	<20	<35	<10
Light	20–39	35–54	10–11
Moderate	40–59	55–69	12–13
Hard	60–84	70–89	14–16
Very hard	>85	>90	17–19
Maximal‡	100	100	20

*Fréquence cardiaque maximale (HRmax) = 220 – âge (il est recommandé de mesurer, si possible, HRmax lors d'une épreuve d'effort gradué maximal); †Évaluation Borg de l'effort perçu relatif (RPE), échelle6–20; ‡les valeurs maximales sont les valeurs moyennes atteintes pendant l'exercice maximal par des adultes en bonne santé. Source: Zinman, Ruderman et al. 2003.

Lors de notre étude Diabrasport 1 (Franc, Daoudi et al. 2015), nous avons observé que cette méthode est relativement précise pour l'intensité modérée, avec 90% des sessions d'intensité modérée (50% VO_{2max}) autoévaluées comme « modérées » (12,6 sur l'échelle de Borg) ; en revanche, l'autoévaluation des sessions de forte intensité (75% VO_{2max}) s'est avérée moins précise, avec 60% d'autoévaluation comme « intense » (15,6 sur l'échelle de Borg).

1.4.1.2. Activités aérobies versus anaérobies. Les AP de type aérobie (marche, vélo, natation, jogging) impliquent des mouvements continus et répétés de grands groupes musculaires, pour une durée supérieure à 10 minutes. Elles reposent essentiellement sur les systèmes aérobies mitochondriaux de production d'énergie. Ce sont typiquement des activités d'*endurance* et elles sont corrélées à la consommation d'oxygène et à la VO_{2max}. En effet, l'oxygène (comme les substrats) étant consommé continûment, le système cardio-respiratoire doit en assurer l'approvisionnement aux muscles et à l'organisme. Les AP aérobies tendent à faire baisser la glycémie, d'une part dès les premières minutes de l'exercice, et d'autre part après l'arrêt exercice, voire durant la nuit suivante. Les AP de type anaérobie impliquent soit des efforts très intenses et courts, avec des contractions musculaires brèves et répétitives (sprint, sport de raquette, squash etc.), soit un entraînement musculaire en force, tel que la musculation ou les pompes. Ce dernier type d'AP en *résistance* tend à engager les voies anaérobies, avec des effets plus marqués sur le métabolisme glucidique (glycolyse, glycolyse).

Les exercices visant à développer la flexibilité, tels que les étirements, visent à accroître les amplitudes de mouvements, et s'effectuent face à peu de résistance. De nombreuses autres activités, telles que le yoga ou le Pilate, incluant des composantes de résistance et de flexibilité, engagent les systèmes aérobie et anaérobies.

Les AP pratiquées par les sujets en vie réelle et leurs modalités sont difficilement quantifiables (voire prévisibles). Cependant, dans les études cliniques supervisées, les épreuves le plus souvent utilisées sont le cycle ergométrique et le tapis de course, pour leur facilité de mise en œuvre et de quantification de l'intensité. Elles permettent ainsi de distinguer dans les études interventionnelles des modes d'effort très spécifiques, tels qu'efforts constants *versus* efforts intermittents, et leurs conséquences sur les réponses physiologiques à l'effort (glycémique, métabolique, cardiovasculaire et respiratoire, neuroendocrine) (Garcia-Garcia, Kumareswaran et al. 2015, Hasan, Shaw et al. 2018). Les modes d'exercice utilisés sont variés et se répartissent, principalement, selon l'activité : activité faible (~20% de VO_{2max}), modérée (ex. 40-60% de VO_{2max}) ou intense (>75% de VO_{2max}) et mode continu (ou constant) *versus* intermittent. Parmi les plus étudiés de ces modes, citons les modes continus MIE (*Moderate intensity exercise*) et HIT (*High-intensity training*), et le mode intermittent HIIT (*High intensity intermittent training*), ce dernier consistant en un entraînement par intervalles, alternant de courtes périodes d'exercice intense avec des périodes de récupération d'exercice à intensité faible à modérée (Hasan, Shaw et al. 2018; Duclos, Berne et al. 2019). En réalité, le sigle générique HIIT, recouvre plusieurs protocoles, très étudiés depuis les années 80, dont l'entraînement par intervalles aérobie, l'entraînement de *sprint* par intervalles, et l'entraînement « faible volume à charge constante » (*low-volume HIIT*) (pour références, voir (Ketelhut and Ketelhut 2020; Riddell, Pooni et al. 2020).

1.4.2. Bénéfices de l'AP régulière pour la santé chez le sujet atteint de DT1

De très nombreuses études, revues et méta-analyses établissent que la pratique régulière d'une AP exerce de nombreux effets bénéfiques sur la santé dans la population générale ; elle améliore en particulier la santé musculo-squelettique, la santé cardio-métabolique, réduit le risque de mortalité prématurée ; elle améliore la fonction cognitive, le fonctionnement psychosocial, la qualité de vie liée à la santé, la durée et la qualité du sommeil, la forme physique et la capacité fonctionnelle, favorise le contrôle du poids et de

l'adiposité (Riddell, 2022), et constituerait également une stratégie de prévention efficace contre 25 pathologies chroniques, dont le diabète (Warburton, Nicol et al. 2006; Warburton and Bredin 2017).

De la même façon, l'AP chez les sujets atteints de DT1 est associée à de multiples bénéfices de santé (Duclos, Berne et al. 2019). Les bénéfices établis de l'AP chez le patient DT1, sont les suivants (Barthod 2016; Riddell ATTD 2022) :

- **Réduction du risque cardiovasculaire (CV).** Une réduction du risque CV et une réduction de la mortalité par l'AP ont été largement démontrées chez l'adulte et chez l'enfant atteint de DT1 (Chimen, Kennedy et al. 2012; Tielemans, Soedamah-Muthu et al. 2013; Bohn, Herbst et al. 2015; Tikkanen-Dolenc, Waden et al. 2017; Wu, Bredin et al. 2019; Wu, Bredin et al. 2021). Par exemple, le suivi de sujets adultes atteints de DT1 adultes a montré que le niveau d'AP prédisait la mortalité à 6 ans : les sujets actifs présentent un risque de mortalité environ trois fois inférieur à celui des sujets sédentaires (Moy, Songer et al. 1993).
- **Amélioration du profil lipidique.** Un effet bénéfique de l'AP sur les niveaux de lipides sanguins a été mis en évidence avec : (i) augmentation de ~20% du cholestérol-HDL, diminution de ~10% du cholestérol-LDL et de 15% des triglycérides (Bohn, Herbst et al. 2015), (ii) réduction de l'apolipoprotéine B (athérogène) et (iii) augmentation de l'apolipoprotéine A1 (antiathérogène) (Laaksonen, Atalay et al. 2000; Stettler, Suter et al. 2006). Ces effets sont associés à une amélioration de la fonction endothéliale (Fuchsjager-Mayrl, Pleiner et al. 2002). Par ailleurs, ils sont plus prononcés chez les sujets ayant un profil lipidique plus défavorable, et semblent être indépendants des éventuelles améliorations du contrôle glycémique (voir plus bas) (Chimen, Kennedy et al. 2012).
- **Amélioration de la condition physique et de la capacité aérobie.** Une amélioration de la condition physique et de la masse musculaire a été démontrée (Bohn, Herbst et al. 2015; Riddell, Gallen et al. 2017; Duclos, Berne et al. 2019). Comme chez les sujets sains, l'AP des sujets atteints de DT1 améliore notamment l'endurance et la VO_{2max} . Un renforcement de la densité minérale osseuse a également été observé, au moins chez les sujets atteints de DT1 pédiatriques pratiquant une AP régulière (Maggio, Rizzoli et al. 2012).

- **Augmentation de la sensibilité à l'insuline et réduction de la dose quotidienne totale d'insuline.** Il est établi que la pratique régulière d'AP réduit les besoins en insuline, *via* l'augmentation de la sensibilité (Chimen, Kennedy et al. 2012). Cette réduction peut aller jusqu'à 15 % de la dose quotidienne d'insuline (Ramalho, de Lourdes Lima et al. 2006).
- **Réduction des complications microvasculaires.** Une analyse rétrospective de l'étude DCCT n'avait pas révélé d'effets bénéfiques de l'AP sur la prévention des complications microvasculaires, telles que rétinopathie et néphropathie (Makura, Nirantharakumar et al. 2013). Toutefois, plus récemment, ces effets bénéfiques ont été établis (Yardley, Hay et al. 2014; Bohn, Herbst et al. 2015), et il a ainsi été démontré que l'AP avait un effet bénéfique sur la rétinopathie et la microalbuminurie.
- **Amélioration de l'estime de soi.** Au plan psycho-social, une amélioration de l'estime de soi et du développement de la relation à l'autre, ainsi qu'une réduction du risque de dépression ont été mises en évidence (Chimen, Kennedy et al. 2012; Bohn, Herbst et al. 2015).
- **Qu'en est-il de l'amélioration du contrôle glycémique ?** Pour ce qui concerne le contrôle glycémique du sujet atteint de DT1, les bénéfices de l'AP mis en avant par diverses études restent néanmoins à confirmer (Yardley, Hay et al. 2014; Duclos, Berne et al. 2019). En effet, si plusieurs études ont mis en évidence une amélioration associée à l'AP du contrôle glycémique de sujets atteints de DT1, avec des réductions d'HbA1c allant de 0,4 à 0,9%, d'autres études ont montré peu ou pas de réduction de HbA1c en cas d'AP (Chimen, Kennedy et al. 2012; Kennedy, Nirantharakumar et al. 2013). Cette incohérence pourrait être attribuée à l'hétérogénéité des études (participants, type d'intervention). A noter toutefois que (i) les effets les plus importants (ou significatifs) de réduction de HbA1c étaient le plus souvent associés aux AP de fréquence et intensité les plus élevées (Barthod 2016), et (ii) que des études les plus récentes semblent confirmer l'effet positif de l'AP sur le contrôle glycémique, au moins en terme de glucose moyen (Adamo, Codella et al. 2017). Des études de cohortes prospectives ont démontré que le bénéfice de l'AP augmente de manière dose-dépendante en fonction de la durée et l'intensité de celle-ci (Wen, Wai et al. 2011).

En termes de bénéfices aigus de l'AP, des études interventionnelles ont établi que la pratique d'AP intense et intermittente (HIT) entraîne moins d'hypoglycémie qu'une activité modérée continue (MIE) (Guelfi, Jones et al. 2005).

D'une façon générale, la pratique d'AP mixtes, à la fois aérobies et anaérobies, est recommandée pour la plupart des sujets atteints de DT1. Mais la question qui reste en suspens est celle de savoir quelle forme d'exercice est la plus efficace pour l'amélioration du contrôle cardio-métabolique chez ces sujets (Hasan, Shaw et al. 2018). A cet égard, il est intéressant de mentionner que l'AP de loisir (sujets non entraînés) la plus souvent pratiquée est une activité de type aérobie et donc à tendance hypoglycémiante (vélo, course à pied, etc...).

En termes quantitatifs, les recommandations actuelles aux sujets atteints de DT1, adultes et adolescents, sont d'effectuer au moins 150 minutes d'AP aérobie (modérée à vigoureuse) par semaine, avec un maximum de deux jours consécutifs sans activité (Duclos, Berne et al. 2019, ADA 2020). Cette valeur de 150 min a été considérée longtemps comme le minimum requis pour obtenir des bénéfices pour la santé mais cette valeur seuil est désormais remise en question.

Moins de 50% des patients atteignent ces recommandations (Riddell, Gallen et al. 2017, Hasan, Shaw et al. 2018). Enfin, comme pour la population générale pour un certain nombre de sujets atteints d'autres pathologies, ces recommandations sont basées sur un « seuil » requis d'AP (150 min hebdomadaires), mais cette approche pourrait être remise en question par plusieurs observations certaines récentes, démontrant une dépendance continue à l'exercice (de type « dose-réponse ») des bénéfices de santé (mortalité en premier lieu) (Warburton, Nicol et al. 2006) (Warburton and Bredin 2017). Ainsi, même une activité réduite, sous le « seuil » pourrait s'avérer bénéfique pour les sujets atteints de DT1 ; ce message centré sur le seuil, qui n'est pas fondé sur des preuves il peut créer un obstacle inutile pour les personnes qui pourraient bénéficier grandement du simple fait de devenir plus actives (Warburton and Bredin 2017). Il reste néanmoins pratique en termes de communication et est toujours largement cité actuellement.

1.4.3. Risques et barrières de l'AP chez le sujet atteint de DT1

Malgré les bénéfices établis de l'AP, plus de 60 % des sujets atteints de DT1 ne pratiquent pas une AP régulière, voire sont sédentaires au Royaume-Uni (Hasan, Shaw et al. 2018). Des

chiffres comparables sont rapportés au Canada (60% des sujets atteints de DT1 sont sédentaires, contre 40 à 45% dans la population générale) (Rabasa-Lhoret, 2022). Hormis les obstacles les plus fréquents, mis en avant également dans la population générale, tels que le manque de temps, le manque de motivation, le coût, les engagements professionnels, les conditions météorologiques défavorables, des obstacles spécifiques existent pour les sujets atteints de DT1, parmi lesquels la peur de l'hypoglycémie ainsi que des connaissances insuffisantes pour la gestion de l'exercice (chez les patients, comme chez leurs professionnels de santé) (Brazeau, Rabasa-Lhoret et al. 2008; Kennedy, Narendran et al. 2018; Kime, Pringle et al. 2018). Ainsi, de nombreux sujets atteints de DT1 déclarent rencontrer des difficultés importantes à gérer leur glycémie en cas d'AP et procéder par essais-erreurs eux-mêmes, plutôt que selon l'avis du professionnel de santé (Kime, Pringle et al. 2018; Scott, Kempf et al. 2019). Cette observation est en accord avec le fait que l'hypoglycémie représente, à court terme, le risque principal associé à l'AP chez le sujet atteint de DT1 (Riddell, Gallen et al. 2017; Broz, Campbell et al. 2021 ; Duclos, Berne et al. 2019).

Au-delà du risque hypoglycémique, la pratique d'une AP est associée à d'autres risques importants chez le sujet atteint de DT1, bien que moins fréquents ; principalement l'hyperglycémie et l'acidocétose diabétique. Comme le risque hypoglycémique, ces derniers peuvent être dus à une réduction excessive de la dose d'insuline, à l'absence (/altération) des différentes régulations glycémiques, métaboliques et neuroendocrines qui sont normalement mises en jeu lors de l'AP chez le sujet sain (Coker and Kjaer 2005; Riddell, Gallen et al. 2017; Scott, Kempf et al. 2019; Brooks 2020).

Le risque d'hyperglycémie sévère, voire d'acidocétose diabétique sont des risques à prendre en compte qui sont potentiellement sévères s'ils sont mal gérés ou ignorés. A ce titre, ils représentent des barrières significatives à la pratique régulière de l'AP. Du point de vue des mécanismes mis en jeu, chez le sujet atteint de DT1 il y a peu ou pas de sécrétion endogène d'insuline et la régulation physiologique des niveaux circulants d'insuline en réponse à l'AP est absente ou déficiente. Le manque d'insuline entraîne une réponse exagérée du glucagon et une augmentation de la production de glucose (principalement *via* une augmentation de la néoglucogénèse et une réponse accrue des catécholamines). L'utilisation du glucose est compromise par l'insulinopénie, et le métabolisme se dirige alors vers la lipolyse et la cétogénèse. L'augmentation des corps cétoniques est le résultat de la

libération d'acides gras par les adipocytes et d'une augmentation de la cétogenèse hépatique. Enfin, hyperglycémie et cétose pendant l'exercice sont particulièrement indésirables car elles provoquent une déshydratation et une acidification sanguine.

En tant qu'élément majeur des risques et barrières à la pratique de l'exercice, le risque hypoglycémique a été particulièrement étudié, en fonction du type d'exercice chez le sujet atteint de DT1 (ex. HIE versus MIE) (Hasan, Shaw et al. 2018). L'hypoglycémie se développe chez la plupart des sujets ~45 minutes après le début d'une AP (Garcia-Garcia, Kumareswaran et al. 2015; Riddell, Gallen et al. 2017). Il a également été observé que la baisse de la glycémie en réponse à l'AP aérobie était plus importante chez les sujets entraînés atteints de DT1 que chez les sujets non entraînés, possiblement parce que la capacité de travail et la puissance sont plus élevées chez les sujets entraînés.

Il est important de noter que les événements dysglycémiques à l'effort sont susceptibles de se produire aussi bien pendant l'AP, que durant la période de repos après l'AP (minutes-heures), voire plusieurs heures suivant la fin de l'AP, en particulier durant la nuit suivante pour l'hypoglycémie. L'occurrence et la sévérité de ces épisodes dépendront du type d'exercice, de son intensité et de sa durée, du degré d'entraînement et de la forme physique du sujet, mais aussi de la glycémie et du taux d'insuline circulant avant l'effort (voire du lieu d'injection de cette dernière), ainsi que de la proximité, et de la composition du repas précédent (Duclos, Berne et al. 2019).

1.5. Mécanismes sous-jacents au risque hypoglycémique (et plus rarement hyperglycémique) à l'exercice aigu chez le sujet atteint de DT1

Chez le sujet atteint de DT1, contrairement au sujet sain, le risque hypoglycémique est très important, et ce aussi bien pendant qu'*après* une session d'activité physique (Younk, Mikeladze et al. 2011). Chez un sujet sain, durant l'effort, l'homéostasie glycémique est assurée par un éventail de réponses neuroendocrines qui impliquent, outre l'insuline et le glucagon, le cortisol et l'adrénaline ainsi que l'hormone de croissance. Ces réponses, dites de contre-régulation, ajustent continûment la production et l'utilisation de glucose de façon à maintenir l'euglycémie. Donc en l'absence de DT1, la glycémie a tendance à rester stable, y compris en cas d'AP (sauf éventuellement en cas de sprints aigus, où la production hépatique de glucose augmente, ce qui se traduit par une hyperglycémie très transitoire).

En revanche, ces réponses de contre-régulation sont altérées ou perdues chez le sujet atteint de DT1.

1.5.1. Adaptations métaboliques et hormonales à l'exercice aigu chez le sujet sain

1.5.1.1. Généralités.

Le maintien du glucose circulant dans l'étroite fourchette normoglycémique (ou euglycémique, soit 70–110 mg/dL ou 4–6 mmol/L) est une priorité physiologique absolue, au même titre que le maintien du pH ou de l'osmolarité, et constitue en tant que telle un élément majeur de la « régulation du milieu intérieur » (Bernard 1859; Ketelhut and Ketelhut 2020) (Figure 4).

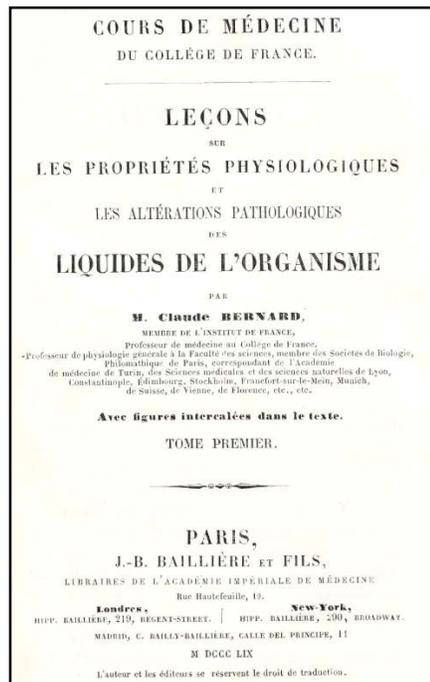


Figure 4. Première de couverture de l'édition originale des leçons de physiologie données par Claude Bernard au Collège de France (Biodiversity Heritage Library, www.biodiversitylibrary.org)

Le sujet atteint de diabète doit impérativement éviter les dysglycémies pour deux raisons principales (Franc, Schaepelynck et al. 2020). En premier lieu, le glucose circulant joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique cérébral : une hypoglycémie aiguë entraîne une désorientation, des convulsions, le coma et possiblement la mort. Il existe deux types de signes dans le cadre de l'hypoglycémie. Tout d'abord, les symptômes de la réaction

neurovégétative adrénargique à l'hypoglycémie, qui sont les premiers à apparaître : anxiété, tremblements, pâleur, tachycardie, palpitations, sensation de chaleur, sueurs. D'autre part, les signes de la neuroglucopénie, manifestations d'une dysfonction focale, voire généralisée, du système nerveux. Ils sont multiples, mais généralement similaires d'un épisode à l'autre chez un même patient : troubles de concentration, troubles de l'élocution, fatigue, troubles du comportement (voire symptômes psychiatriques francs), troubles moteurs, hyperactivité, troubles de la coordination des mouvements, tremblements, hémiparésie, etc.

En termes glycémiques, l'hypoglycémie est définie par un seuil de glycémie inférieur à 70 mg/dl. En deçà, les symptômes adrénargiques suivis généralement dans un deuxième temps des signes de neuroglucopénie : troubles de la concentration, puis troubles de la vigilance pouvant conduire au coma. Il faut noter que ces seuils d'apparition des symptômes varient sensiblement d'un sujet à l'autre. Certaines conditions vont intervenir également. Ainsi, si les épisodes hypoglycémiques se répètent chez un même sujet, sa perception des hypoglycémies va s'altérer ; le seuil d'apparition des symptômes adrénargiques s'abaisse alors pour croiser le seuil d'apparition des signes neuroglucopéniques.

Quant à l'hyperglycémie chronique, elle s'accompagne d'une toxicité réactionnelle chimique : dans sa forme isomérique ouverte, le glucose est un aldéhyde, i.e. un « sucre » réducteur et toxique, responsable entre autres de la glycation des protéines (avec formation d'AGE, ou Advanced glycation end-products) et d'un stress oxydant (Bonfont-Rousselot, Beaudoux et al. 2004).

Au repos, la capacité de l'organisme à maintenir la glycémie dans l'étroite fourchette euglycémique est déjà remarquable, d'autant plus que la quantité de glucose circulant est particulièrement basse (environ 5 g pour un individu moyen), soit environ 1/100ème des encore davantage en situation d'exercice puisque la normoglycémie peut être maintenue, besoins quotidiens pour un homme. Mais d'un point physiologique et quantitatif, elle l'est pour un sujet « moyen », jusqu'à plus d'une heure d'activité, y compris en cas d'exercice d'intensité modérément élevée (environ 60% VO₂max, situation dans laquelle les glucides constituent la source énergétique dominante) (Brooks 2020).

Note concernant les sujets entraînés. Les études présentées dans la Section 3 (Contribution personnelle) ont inclus des sujets atteints de DT1 non-spécifiquement entraînés, dont les réponses glycémiques et cardiovasculaires à l'effort sont le plus souvent différentes de celles des individus sportifs et entraînés (Duclos, Berne et al. 2019). C'est pourquoi le cas des sujets

entraînés ne sera pas spécifiquement abordé dans cette revue de la littérature. Pour illustrer ces différences, on peut rappeler par exemple que la glycémie peut augmenter au-delà du seuil de lactate (valeur au-delà de laquelle le lactate s'accumule dans les muscles et dans la circulation) en cas d'exercice intense chez les sujets entraînés (Emhoff, Messonnier et al. 2013).

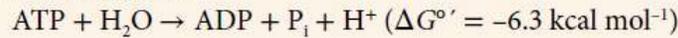
1.5.1.2. Métabolisme énergétique à l'exercice.

La contraction musculaire nécessite de l'adénosine triphosphate ou ATP, substrat fortement énergétique capable de « fournir », dans les conditions cellulaires, l'équivalent de 6 à 7 kCal par mole hydrolysée (Figure 5). Toutefois, avec une concentration de l'ordre de 5 mmol/kg de muscle, les réserves intramusculaires d'ATP sont limitées, et ne représentent que quelques secondes de contractions. Pour illustrer ceci, Hargreaves et Spriet proposent l'exemple quantitatif suivant dans lequel la seule réserve intracellulaire d'ATP serait disponible (Hargreaves et Spriet, 2020). Pour un exercice d'intensité sous-maximale (~75% VO₂ max, soit environ 200 W), la vitesse de consommation de l'ATP serait de l'ordre 0,4 mmol ATP par kg et par s : par voie de conséquence, la durée maximale possible d'exercice serait de 13 s. Afin de pouvoir poursuivre un effort durant plusieurs heures, l'organisme dispose de plusieurs filières énergétiques qui resynthétisent l'ATP au fur et à mesure de son utilisation : c'est pourquoi l'ATP est dit « produit à flux tendu ».

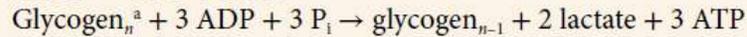
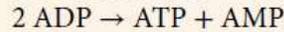
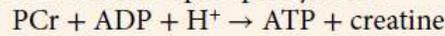
Schématiquement, l'organisme dispose de deux types de voies énergétiques qui fournissent l'ATP à partir de différents substrats énergétiques : l'une dépend de l'oxygène et est dite « aérobie », l'autre est dite « anaérobie » car elle ne nécessite pas d'oxygène. De faible capacité, la voie anaérobie domine les efforts courts et/ou intenses, tandis que la voie aérobie, de forte capacité, domine les efforts soutenus.

La voie aérobie correspond à la phosphorylation oxydative mitochondriale (ou Oxphos), au cours de laquelle les électrons fournis par les équivalents réducteurs (électrons) issus du catabolisme des glucides et des acides gras (NADH+H⁺, FADH₂) sont transférés le long des complexes de la chaîne respiratoire jusqu'à l'accepteur rédox final, l'oxygène. Cette voie aérobie est capable de produire 36 ATP à partir du glucose et 130 ATP à partir du palmitate (Figure 5). La voie anaérobie est constituée de plusieurs filières capables de resynthèse d'ATP sans oxygène (« phosphorylation au niveau du substrat »). Lors d'efforts très intenses de quelques secondes (sauts, lancers, sprints) ou pendant des activités intermittentes (sports

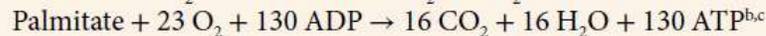
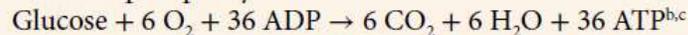
de plein air), l'essentiel de l'ATP provient de l'hydrolyse de la phosphocréatine et du glycogène. La phosphocréatine (PCr) est dégradée pour produire très rapidement de l'ATP (premières secondes d'un exercice intense) ; la créatine produite rediffuse ensuite jusqu'aux mitochondries, où elle est reconvertie en PCr par la créatine-kinase et l'ATP (cycle ATP-PCr, ou filière anaérobie alactique). Le glycogène intramusculaire est également une source d'ATP, *via* la libération et glycolyse d'un résidu glucose (filière anaérobie lactique). Enfin, l'enzyme adénylate kinase (ou myokinase) est capable de produire 1 ATP à partir de 2 ADP, *via* une réaction qui est quasiment à l'équilibre ($\Delta G^0 \sim 0$). Cette réaction permet en particulier une ré-équilibration partielle de l'ATP en cas d'hydrolyse rapide de celui-ci. Les voies et filières énergétiques, présentées ici comme « distinctes », sont interconnectées et interdépendantes, tant sur le plan biochimique que sur le plan des régulations (Hargreaves et Spriet, 2020). En cas d'exercice, elles s'activent et fonctionnent de façon coordonnée, assurant l'approvisionnement musculaire en ATP, en fonction de l'effort. La contribution relative de ces voies à l'apport énergétique durant l'exercice est déterminée en premier lieu par l'intensité et la durée, mais également par le type le mode d'exercice (et le type de fibres musculaires convoquées) et le niveau d'entraînement, et enfin par d'autres facteurs importants comme l'âge, le sexe et l'alimentation (Hargreaves et Spriet 2020). Lors d'une activité physique d'intensité modérée, la voie aérobie est la voie privilégiée. Dans ce contexte, le glucose est le principal substrat énergétique dans la première heure d'exercice, l'utilisation des lipides étant plus longue à se mettre en place.

ATP utilization**ATP resynthesis**

Substrate-level phosphorylation



Oxidative phosphorylation



^aMuscle glycogen is the primary CHO source during intense exercise. Glycogen_n is a glycogen polymer of *n* glucose residues. ^bThe total ATP yield includes that from substrate-level phosphorylation in glycolysis and the TCA cycle. ^cATP yields reported are based on the traditionally used value of 3 ATP per NADH, but if the more contemporary values of 2 or 3 ATP per NADH were used, the actual ATP yields would be lower; however, the relative contributions of glucose and palmitate to overall ATP generation remain the same.

Figure 5. Métabolisme énergétique du muscle squelettique. *PCr*, phosphocréatine. ^a Le glycogène musculaire est la principale source de glucides pendant un exercice intense. ^b, Le rendement total en ATP inclut la glycolyse et le cycle de Krebs. ^c, Rendements basés sur la valeur théorique de 3 ATP par NADH (figure reprise de Hargreaves et Spriet, 2020)

Intensité/durée. A l'effort bref et intense (<1 min) (sprint, activités sportives intermittentes), l'essentiel de l'ATP provient de l'hydrolyse de la PCr et du glycogène. La Figure 6 illustre les contributions énergétiques de PCr, glycolyse et Oxphos lors d'un exercice intense et court (Hargreaves and Spriet 2020). Lors d'une AP d'intensité modérée, de façon générale la voie aérobie est la voie privilégiée : le glucose est le principal substrat énergétique durant la première heure d'exercice environ (l'utilisation des acides gras est plus lente à se mettre en place). Des mesures directes ont montré que dans cette situation, la concentration musculaire d'ATP est maintenue ; elle peut toutefois diminuer (environ 20 %) lors d'exercices très intenses (Greenhaff, Nevill et al. 1994).

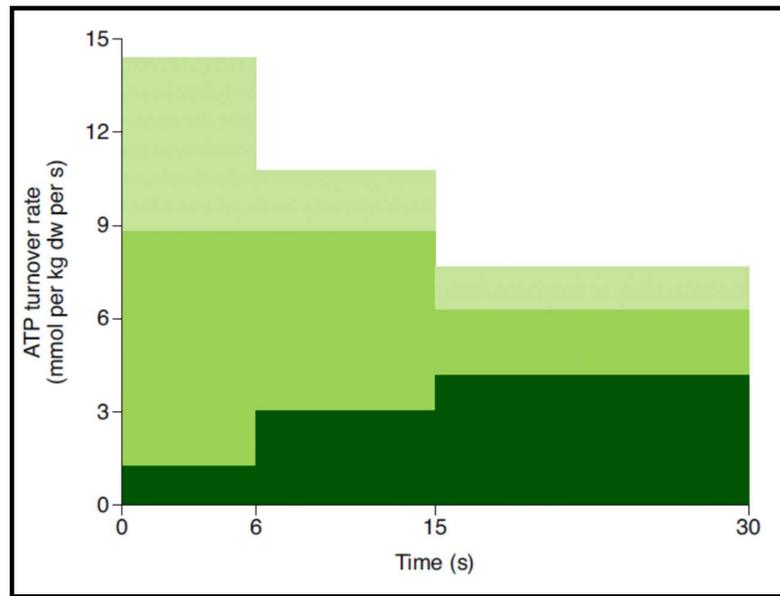


Figure 6. Métabolisme énergétique musculaire lors d'un exercice bref et intense. Vert clair, voie PCr; vert médian, voie glycolytique; vert foncé, voie Oxphos. Source : (Hargreaves and Spriet 2020).

Si la durée de l'exercice dépasse environ 1 min, Oxphos devient la source principale d'ATP, et le glycogène musculaire est la source principale de glucose. Si l'épreuve dure plus longtemps (minutes à heures), le métabolisme des glucides et des lipides fournit presque tout l'ATP pour la contraction. Dans ce cas, les principaux substrats sont le glycogène musculaire et des acides gras issus des triglycérides musculaires, ainsi que plusieurs sources extra-musculaires, dont le glucose circulant (issu de la glycogénolyse hépatique et de la gluconéogenèse – voire de l'absorption intestinale), et, le cas échéant, des acides gras provenant des triglycérides du tissu adipeux. L'engagement des différentes sources selon l'intensité de l'effort est illustré par la Figure 7 (cyclistes entraînés; van Loon, Greenhaff et al. 2001), qui montre un incrément continu et important des contributions glucidiques (glycogène et glucose circulant) au fur et à mesure que l'intensité augmente. L'oxydation lipidique domine aux intensités faibles et médianes (van Loon, Greenhaff et al. 2001; Hargreaves and Spriet 2020).

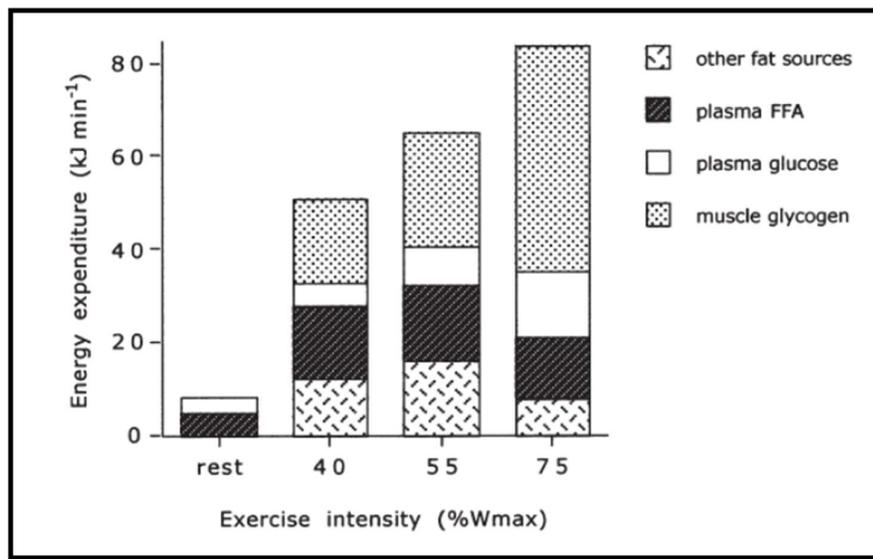


Figure 7. Dépense d'énergie et sélection de source énergétique en fonction de l'intensité de l'effort (cyclistes entraînés). Source (van Loon, Greenhaff et al. 2001).

En ce qui concerne la *durée* des exercices soutenus, l'oxydation des sources musculaires (glycogène et acides gras) est plus élevée au *début* de l'exercice et diminue ensuite, ce qui coïncide avec une augmentation progressive de l'utilisation du glucose musculaire et de l'absorption d'acides gras. Dans le même temps, la production hépatique de glucose (glycogénolyse, gluconéogenèse) est augmentée par le glucagon. Néanmoins, en cas d'exercice prolongé (plusieurs heures) la production hépatique peut s'avérer insuffisante en regard de l'absorption musculaire, et entraîner une hypoglycémie. Celle-ci peut toutefois être prévenue par la prise de glucides (pour références expérimentales, cf. Hargreaves and Spriet 2020). La Figure 8 propose une représentation schématique de la chronologie de l'engagement des voies et filières énergétiques au cours d'un effort maximal, prolongé jusqu'à 2 heures : (i) après utilisation immédiate des réserves locales d'ATP (environ 5 s, non représentée), (ii) les muscles utilisent PCr (jusqu'à 30 s environ, courbe rouge), (iii) tandis que la glycolyse anaérobie s'active progressivement, pour s'éteindre à l'épuisement du glycogène musculaire (15 s à 10 min, environ, courbe verte), et (iv) le métabolisme aérobie s'active progressivement au fur et à mesure que l'effort se prolonge et que les autres voies se sont épuisées (courbe bleue ; Figure 9). On note également sur la Figure 8 que la capacité totale de production d'ATP (qui conditionne la puissance totale développée, courbe noire)

décroit notablement dès les premières secondes, pour être divisée par ~7 après les 10 premières minutes.

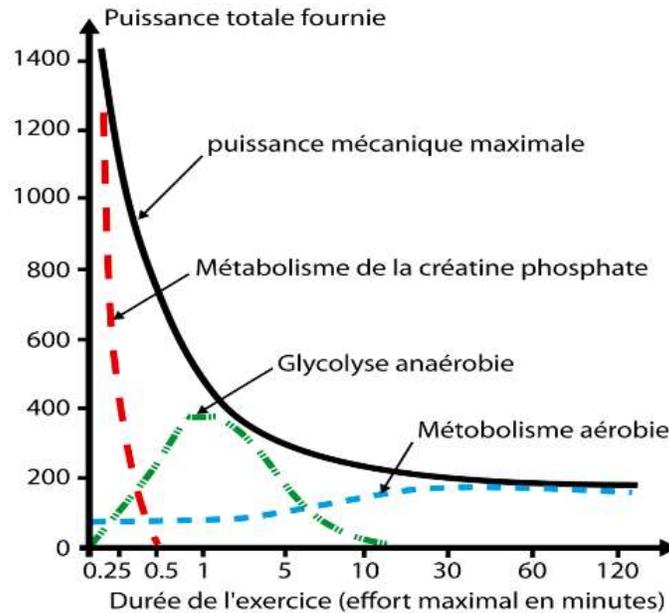


Figure 8. Schéma d'activation des filières énergétiques en fonction de la durée de l'effort (effort maximal). Source : « Athlétic Cœur de Fond » (<http://coeurdefond.fr>).

Mentionnons enfin que, malgré l'activation des voies oxydatives, le régime glycolytique anaérobie finit par entraîner l'accumulation de lactate (muscles et sang), en particulier aux intensités élevées. Bien que le lactate ait longtemps été considéré comme un « sous-produit », potentiellement toxique de la glycolyse anaérobie, il est maintenant établi qu'il constitue un substrat important pour le métabolisme oxydatif et la gluconéogenèse, et qu'il fournit un lien entre les 2 métabolismes : métabolisme glycolytique et métabolisme oxydatif (Brooks 2020).

En règle générale, les glucides sont le substrat de prédilection pour la contraction musculaire squelettique lors de l'exercice à haute intensité, et ils sont également utilisés lors d'exercices d'intensité modérée. Chez le sujet non entraîné, la dépendance vis-à-vis des glucides pour l'apport d'énergie est plus importante que chez le sujet entraîné, et l'oxydation des lipides diminue dès lors que l'intensité de l'exercice dépasse 60 % VO₂max (Scott 2019).

En résumé :

- **En cas d'exercice aérobie** (en « endurance », effort moyen-intense, prolongé au-delà de 5-15 min), la génération aérobie d'ATP domine. En effet, la mobilisation des substrats glucidiques et lipidiques, issus de différentes sources, a le temps de se mettre en place (muscle, foie, tissus adipeux). Néanmoins, lors de la transition repos-effort, durant les 1-2 premières minutes les muscles dépendent en grande partie du métabolisme anaérobie, et ce n'est qu'ensuite que le métabolisme aérobie domine (Hargreaves and Spriet 2020).
- **En cas d'exercice anaérobie** (en « résistance », effort intense, bref), le métabolisme anaérobie intervient dès le début de l'exercice. Il est immédiatement opérationnel, mais d'une durée courte, de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes.

Le Tableau 6 résume les contributions relatives des voies anaérobies et aérobie, en fonction du type d'effort, ainsi que la puissance relative (conditionnée par la capacité de production d'ATP) d'une part, et leurs temps caractéristiques (durée d'action pour un effort maintenu à 70% de VO₂max, et durée maximale), d'autre part.

Tableau 6. Les filières énergétiques à l'effort

	Anaérobie alactique	Anaérobie lactique	Aérobie	
Substrat	ATP, PC	Glycogène	Glycogène	Acides gras libres
Produit final	ADP et créatine	Lactate	H ₂ O et CO ₂	
Prédominance selon l'effort	Efforts intenses (sprints, sauts, lancers)	Efforts soutenus (200-1000m)	Efforts faibles à modérés (endurance)	Efforts faibles à modérés (endurance)
Puissance (unité arbitraire)	7	3.5	2	1
Temps de maintien à 70% de VO₂max	30s	7min max	90min	Des heures
Délai de production maximale	Inférieur à 1s	Inférieur à 5s	3min	30min

PC, Phosphocréatine ; Source : Athlétic Cœur de Fond, <http://coeurdefond.fr>

1.5.1.3. Les réponses physiologiques glycémiques à l'exercice aigu.

Face aux demandes métaboliques induites par l'exercice, la faible quantité de glucose circulant impose la mise en jeu de plusieurs stratégies complémentaires afin de maintenir l'euglycémie (Coker and Kjaer 2005; Hargreaves and Spriet 2018; Brooks 2020). Schématiquement, ces adaptations consistent (i) à augmenter la production de glucose et sa

consommation musculaire, (ii) tout en réduisant la consommation par les organes non essentiels à l'exercice, et (iii) à engager des sources alternatives. Plus précisément, les réponses physiologiques à l'exercice permettant d'alimenter les muscles (squelettiques et cardiaque) en fonction de leurs besoins sont les suivantes :

- Augmentation de la production splanchnique de glucose via la glycogénolyse hépatique et la gluconéogenèse (hépatique et rénale),
- Dérivation du glucose disponible vers les organes principaux de l'exercice,
- Réduction de l'utilisation du glucose et limitation de l'absorption de glucose par les autres organes et tissus (muscles inactifs, tissu adipeux,...) ; cette régulation est sensible à l'insuline,
- Utilisation de sources énergétiques endogènes alternatives (acides gras, lactate, corps cétoniques).

Des adaptations comportementales sont également possibles, telles que la consommation de glucides alimentaires et/ou l'adoption d'une alimentation fournissant des sources d'énergie alternatives.

1.5.1.4. L'homéostasie glycémique et les réponses neuroendocrines à l'exercice.

Plusieurs mécanismes contrôlent l'absorption du glucose par les muscles en contraction, premiers consommateurs, et concourent au maintien de l'euglycémie à l'effort, *via* l'ajustement de la production hépatique de glucose (Gagliardino 2005; Scott, Kempf et al. 2019). Ces mécanismes homéostatiques sont dits de « contre-régulation » (Scott, Kempf et al. 2019). Par exemple, lors d'une session d'exercice aérobie d'intensité modérée (50-80 % VO_{2max}), l'euglycémie est assurée grâce à :

(i) la sécrétion d'insuline endogène par les cellules β pancréatiques qui est réduite (en deçà du niveau associé au jeûne), *via* l'innervation sympathique des îlots de Langerhans (Scott, Kempf et al. 2019; Bisgaard Bengtsen and Moller 2021),

(ii) la diminution de la concentration d'insuline qui en résulte et qui permet la sécrétion de glucagon par les cellules alpha,

(iii) qui à son tour stimule la production hépatique de glucose pour compenser l'absorption musculaire de celui-ci (Figure 9 ; NB : muscles squelettiques non représentés).

Par ailleurs, la diminution d'insuline *per se* sensibilise le foie au glucagon pour l'activation de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse, *via* une augmentation de l'AMP cyclique (pour références, voir Scott, Kempf et al. 2019). A mesure que la durée de l'exercice augmente, plusieurs autres hormones sont libérées, dont les catécholamines, l'hormone de croissance, l'aldostérone et cortisol. A des degrés divers, ces hormones stimulent la production hépatique de glucose et la lipolyse au niveau des tissus adipeux, inhibent l'absorption de glucose par le muscle squelettique, et réduisent ainsi le risque d'hypoglycémie. A cet égard, il est important de noter qu'en « miroir » des processus décrits ci-dessus, qui s'opposent au développement d'une hypoglycémie, l'absorption musculaire squelettique du glucose est néanmoins augmentée durant la contraction lors de l'exercice, et plus particulièrement en cas d'exercice prolongé et intense, *via* la translocation du transporteur de glucose GLUT4 (Hargreaves et Spriet 2018). Ce phénomène est très rapide, puisque GLUT4 et le transport de glucose peuvent être tous deux augmentés de 40 et 90% après 5 et 40 min d'exercice, respectivement (pour références, voir Hargreaves et Spriet 2018). Au niveau subcellulaire, de multiples processus intriqués semblent impliqués dans la stimulation du captage de glucose par le muscle en contraction, dont un déséquilibre ATP/AMP et l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*), le stress oxydatif local, etc. A noter enfin que l'augmentation de GLUT4 est un élément important de la sensibilité musculaire à l'insuline (Hargreaves et Spriet 2018).

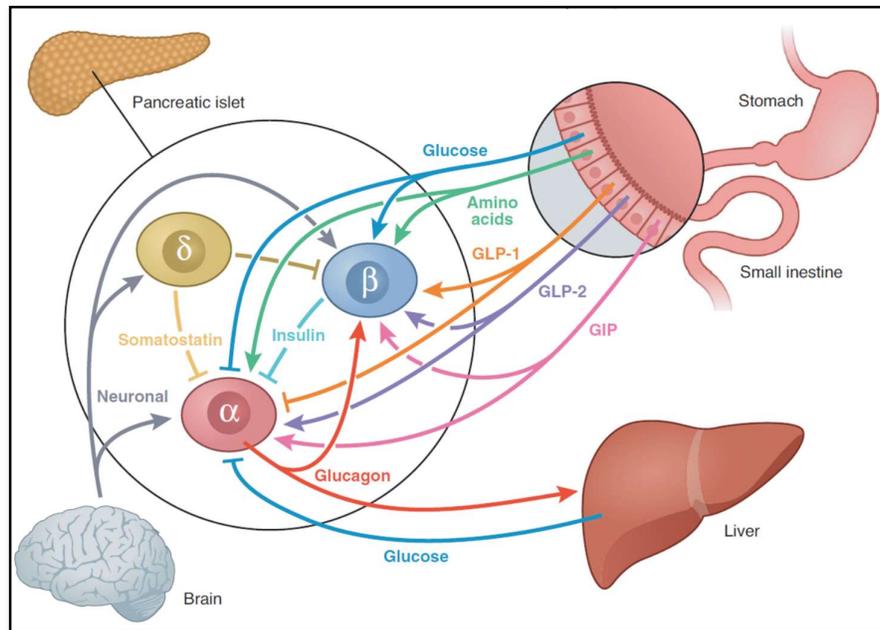


Figure 9. Principales régulations des cellules alpha et bêta pancréatiques (figure extraite de (Bisgaard Bengtsen and Moller 2021))

Au regard de la dépendance énergétique dominante du cerveau vis-à-vis du glucose, il est important de mentionner que les réponses de la contre-régulation qui protègent l'organisme de l'hypoglycémie sont d'origine double, périphérique et centrale. Les régulations d'origine centrale sont tout aussi complexes et déterminantes que les régulations périphériques, mais nous ne les détaillerons pas ici. Nous renvoyons le lecteur à trois revues sur ce sujet (Chan and Sherwin 2013; Fu, Gilbert et al. 2013; Donovan and Watts 2014). A titre illustratif, la Figure 10 schématise l'ensemble du réseau nerveux impliqué (Donovan and Watts 2014). Précisons qu'au cours des dernières décennies, il a été établi que le cerveau peut utiliser des formes alternatives de substrats énergétiques pour répondre à ses besoins métaboliques, en particulier lorsque les apports en glucose sont limités (Chan and Sherwin 2013). Parmi elles, plusieurs études suggèrent que le lactate (ainsi que le pyruvate) sont non seulement des carburants *déTECTÉS* de manière critique dans le cerveau, mais qu'ils jouent également un rôle clef dans régulation de la glycémie. En effet, l'apport local de lactate dans le VMH (noyau ventral de l'hypothalamus) est capable de réduire, sinon supprimer les réponses de la contre-régulation à l'hypoglycémie (pour références, voir Chan and Sherwin 2013). Après l'exercice, l'absorption musculaire de glucose indépendante de l'insuline reste élevée

pendant environ deux heures, et la sensibilité à l'insuline augmente, pour rester élevée pendant près de 24 heures, chez la plupart des individus.

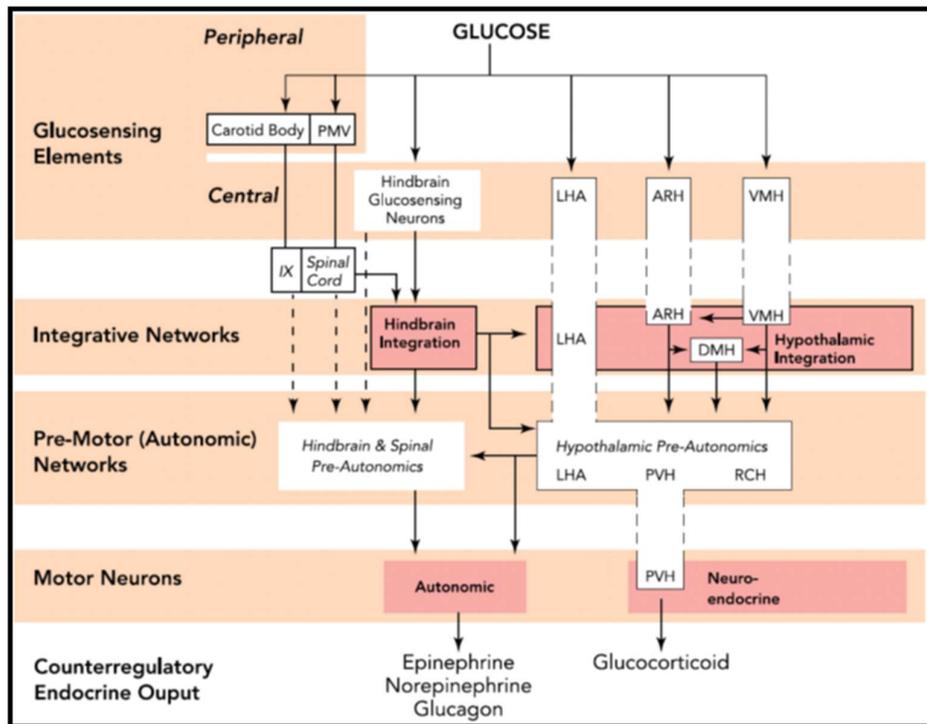


Figure 10. Réseau nerveux impliqué dans la contre-régulation hypoglycémique (figure extraite de (Donovan and Watts 2014))

En résumé : Pendant l'effort, le métabolisme glucidique est sous contrôle neuroendocrine, par l'insuline, le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol. Lors de l'AP d'intensité modérée à intensité élevée, la réduction du niveau d'insuline et la sécrétion des hormones et neurotransmetteurs de la contre-régulation induisent l'augmentation de la production hépatique de glucose. Chez les sujets sains, en exercice bref ou soutenu, la régulation de la glycémie n'est pas compromise, l'augmentation du glucose sanguin compensant la consommation de glucose musculaire. Le risque d'hypoglycémie est donc minime.

1.5.2. Mécanismes du risque hypoglycémique et hyperglycémique à l'exercice et durant la récupération chez le sujet atteint de DT1

1.5.2.1. Altérations de l'homéostasie glucidique dans le DT1.

Chez les sujets atteints de DT1, la réponse glucorégulatrice à l'exercice est altérée, en grande partie à cause de l'absence de sécrétion physiologique d'insuline. Mais même sous insulinothérapie, les approches actuelles ne sont pas en mesure de reproduire l'ensemble des régulations physiologiques mises en jeu. En premier lieu, les concentrations circulantes (thérapeutiques) d'insuline, couplées à une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline, peuvent entraîner une hyperinsulinémie relative pendant et après l'exercice, favorisant une capture excessive de glucose par les tissus et en particulier par les muscles pendant et après l'exercice, avec risque d'hypoglycémie. Ce risque est aggravé par plusieurs facteurs, dont :

- (i) La diminution du glucagon circulant (Bisgaard, Bengtsen and Moller 2021), responsable d'une diminution de la production hépatique de glucose.
- (ii) Le niveau élevé d'insuline circulante, qui couplé aux contractions répétées, potentialise la translocation membranaire du transporteur de glucose GLUT-4, accroissant l'absorption périphérique de glucose, en particulier après l'exercice.
- (iii) La vasodilatation et l'augmentation de la perfusion musculaire.
- (iv) La captation musculaire de glucose reste augmentée pendant plusieurs heures de même que la sensibilité musculaire à l'insuline.

A ces facteurs, il faut ajouter un facteur important qui limite la production hépatique de glucose et augmente le risque hypoglycémique chez le sujet atteint de DT1. Chez le sujet sain, la baisse de sécrétion d'insuline secondaire à l'AP retentit *directement* sur la concentration d'insuline de la veine porte hépatique (et potentialise d'autant l'action hépatique du glucagon et la production de glucose). Par définition, ce phénomène est absent chez le sujet atteint de DT1 dont l'insuline est d'origine exogène. L'ensemble de ces processus concourt à une plus grande absorption de glucose par les muscles et à l'augmentation du risque d'hypoglycémie, pendant et, particulièrement, après l'exercice (Campbell, Kime et al. 2017; Scott, Kempf et al. 2019; Broz, Campbell et al. 2021).

De plus, alors qu'au début de la survenue du diabète de type 1, les réponses sympatho-surrénales suffisent à contrer l'hypoglycémie, ces réponses peuvent être atténuées, voire éteintes, dans les stades ultérieurs du DT1 (et en particulier s'il existe une neuropathie autonome). Dans ce cas, le risque hypoglycémique est encore alors accru et, *in fine*, peut entraîner des hypoglycémies récurrentes. La répétition fréquente des épisodes

hypoglycémiques abaisse le seuil glycémique d'activation de cette réponse contre-régulatrice. C'est pourquoi certains sujets atteints de DT1 développent un syndrome HAAF, caractérisé par une absence de perception et de réponse aux symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Les sujets avec DT1 et atteints de HAAF encourent un risque accru de convulsions, de coma et de décès (Codella, Terruzzi et al. 2017).

1.5.2.2. Le risque hypoglycémique lié à l'AP est plus important en période de récupération.

Les trois périodes importantes sont la session d'AP *per se*, et les périodes de récupération précoce (2h post-AP) et tardive (au-delà de 2h post-AP). Toutefois, l'hypoglycémie pendant l'AP conduit souvent à une sortie d'étude, ce qui limite les données en récupération, et, en pratique, la récupération tardive n'est pas toujours étudiée (Duclos, Berne et al. 2019).

Le risque accru d'hypoglycémie post-AP d'endurance peut être relié à plusieurs phénomènes : (i) la persistance d'une consommation importante de glucose, associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (reconstitution des stocks de glycogène) (Teich and Riddell 2016) ; ii) l'altération possible de la contre-régulation, qui pourrait contribuer à la prolongation jusqu'à 24h post-AP du risque d'hypoglycémie (Sandoval, Guy et al. 2004), avec, en particulier, un risque accru d'hypoglycémies nocturnes quand l'AP est réalisée l'après-midi (Gomez, Gomez et al. 2015). Il faut noter de plus que, comme indiqué plus haut, certains types d'exercices (ex. haltérophilie ou sprint) peuvent, à l'inverse, induire une hyperglycémie, parfois durable, pendant la période de récupération. Dans ce cas, une correction prudente de cette hyperglycémie pourra être envisagée, en veillant toutefois à ne pas provoquer d'hypoglycémie à distance, en particulier nocturne.

En ce qui concerne l'entraînement intermittent de haute intensité (HIE), initialement plutôt hyperglycémiant, il pourrait être associé à un risque accru d'hypoglycémie nocturne par rapport à l'exercice modéré continu (MIE) (Maran, Pavan et al. 2010). Néanmoins certaines études suggèrent que les excursions hypoglycémiques seraient plus marquées durant la nuit suivant une activité de type HIE (45 min) quand celle-ci a été précédée d'une AP modérée de type MIE de même durée (Iscoc and Riddell 2011). Une explication possible à cette observation est que les AP intenses stimulent notamment la libération de catécholamines et augmentent ainsi la glycémie (Bally, Zueger et al. 2016). Une AP d'intensité modérée (50% V_{O2max}), suivie d'un sprint d'intensité maximale (cycle ergométrique), empêche la glycémie de continuer à baisser pendant au moins 2 heures après

l'exercice. Il reste néanmoins que la cinétique relativement longue de la baisse de glycémie semble incompatible avec celle, de courte durée, de l'augmentation des catécholamines après l'exercice (Iscoe and Riddell 2011). Enfin, une étude comparant les besoins en glucose requis pour le maintien en euglycémie d'adolescents atteints de DT1 lors de l'AP, a montré que la sensibilité à l'insuline était majorée pendant les 7-11 heures suivant l'exercice (McMahon, Ferreira et al. 2007). Toutefois, la complexité et la variété des modes d'AP et la nécessité de contrôler également les repas du soir rendent délicates les interprétations de ces protocoles (Duclos, Berne et al. 2019).

Influence de la glycémie initiale. En règle générale, pratiquer une AP fait chuter la glycémie et à cet égard le niveau glycémique précédent l'AP est déterminant pour l'occurrence des hypoglycémies. En effet, une étude a montré que 100% d'hypoglycémies étaient observés avec une glycémie initiale <6,7 mmol/L (120mg/dL), *versus* 44% quand celle-ci était comprise entre 6,7 et 10,0 mmol/L (120 et 180mg/dL), *versus* 28% quand elle était >10,0 mmol/L (Tansey, Tsalikian et al. 2006) ; dans cette étude, l'AP était pratiquée à distance du dernier repas (4h) et le DB était inchangé durant l'AP¹. Ceci montre bien que le niveau glycémique avant l'exercice doit être vérifié et ajusté en conséquence afin pour d'éviter les hypoglycémies.

Au-delà du risque hypoglycémique, il existe également dans certaines situations un risque d'*hyperglycémie* transitoire à la récupération précoce post-AP. Ceci est particulièrement le cas à distance d'un repas, en période post-absorptive (ex. en fin d'après-midi) et/ou si l'imprégnation insulinique est basse (Duclos, Berne et al. 2019). Dans ce cas il peut être pertinent de faire un bolus réduit d'insuline après la session (et ce d'autant plus s'il y a eu prise de glucides).

¹ Il est donc possible que le maintien de celui-ci ait contribué à l'incapacité du foie à répondre aux demandes métaboliques accrues lors de l'AP prolongée.

1.5.3. Impact du type d'exercice sur les risques hypoglycémique et hyperglycémique (et les facteurs/mécanismes favorisant l'hyperglycémie en cas d'exercice intense)

1.5.3.1. Variabilité des réponses glycémiques à l'AP chez le sujet atteint de DT1

Les réponses glycémiques à l'exercice varient considérablement entre les sujets atteints de DT1 (selon le sexe, l'âge, la condition physique), et pour un même sujet, en fonction de multiples facteurs, dont le type, la durée et l'intensité de l'AP, ainsi que le niveau d'insuline circulante pendant et après l'exercice, et le niveau glycémique avant l'exercice, et, le cas échéant le nombre de cellules bêta résiduelles (Tyler, Mosquera-Lopez et al. 2022) (Riddell, Pooni et al. 2020).

La Figure 11 illustre la variabilité des réponses glycémiques aux trois principales formes d'exercice chez le sujet atteint de DT1 (source : Riddell, Gallen et al. 2017) : l'exercice aérobie aura tendance à faire chuter la glycémie (à moins que le sujet n'ait ingéré des glucides, juste avant la session), tandis que l'exercice anaérobie aura tendance à l'augmenter ; les activités mixtes « aérobie-anaérobie » (sports collectifs, avec activités par intervalles) auront des effets variables, avec une tendance générale à la stabilité de la glycémie. A noter que si les AP de résistance (musculature/haltérophilie) ou les sprints isolés ou intégrés dans des entraînements avec sprints supra-maximaux tendent plutôt à augmenter la glycémie durant l'activité (Figure 11), elles peuvent être associées à une diminution de celle-ci dans les heures suivant l'exercice (Yardley, Kenny et al. 2012). Signalons enfin que la pratique d'une AP comme un sprint (anaérobie) avant une activité aérobie peut améliorer la stabilité glycémique ultérieure et réduire ainsi la durée et la sévérité des hypoglycémies après l'exercice (Yardley, Kenny et al. 2012).

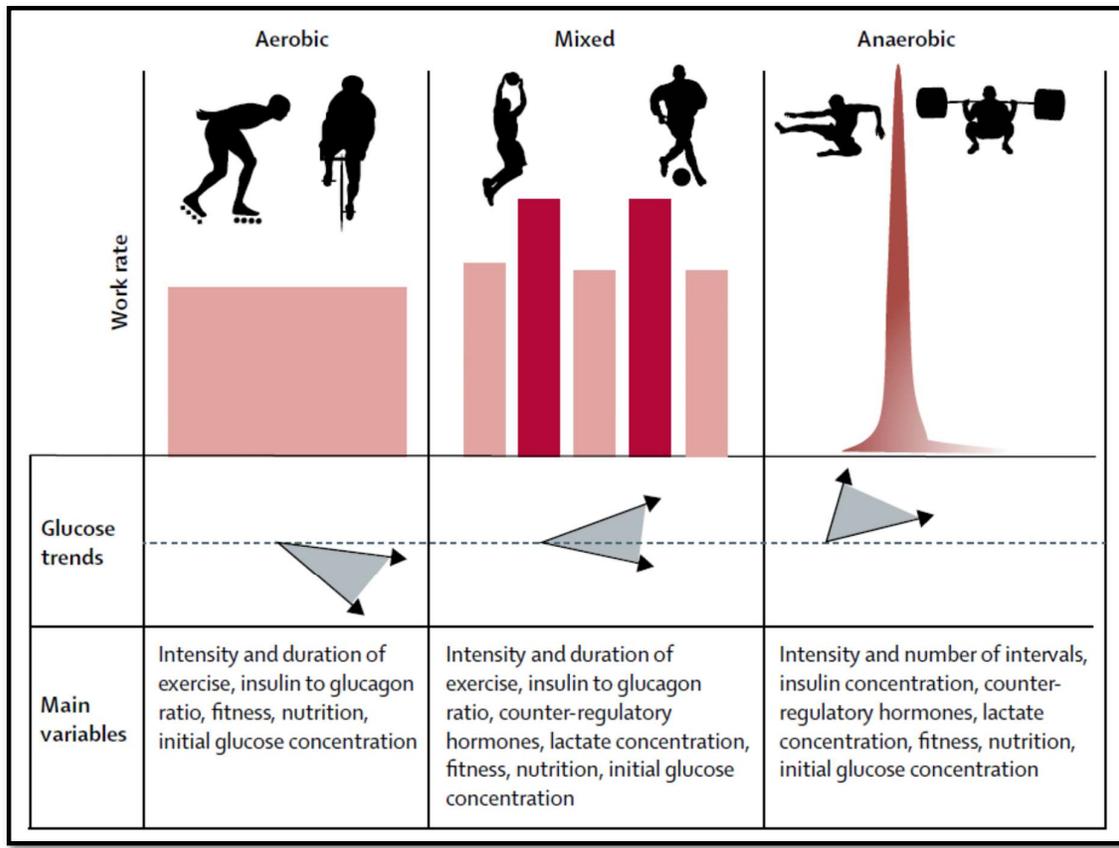


Figure 11. Variabilité de la réponse glycémique à l'exercice. Source: Riddell, Gallen, et al. 2017.

1.5.3.2. Cas de l'AP aérobie.

L'hypoglycémie se développe chez la plupart des patients après environ 45 min d'AP exercice (Riddell, Gallen et al. 2017). Comme les AP d'endurance sont les plus largement pratiquées, la prévention de l'hypoglycémie est donc centrale. Lors d'un exercice aérobie continu, plus la séance d'AP est longue et/ou intense plus la diminution de glycémie est marquée (adultes DT1, AP 30-60 min, 25-75% VO_{2max}) (Rabasa-Lhoret, Bourque et al. 2001). Dans une telle situation, l'objectif sera d'éviter l'hypoglycémie, mais certaines AP mixtes, qui alternent séquences aérobies et brèves séquences intenses anaérobies, peuvent être hyperglycémiantes (sports de raquette, sports collectifs, etc.). En effet, ces exercices brefs très intenses (ex. sprint), induisent une forte production d'hormones de la contre-régulation (catécholamines...) et donc une hyperglycémie, qui est, néanmoins, souvent de courte durée (Marliss and Vranic 2002).

La possible réduction, par l'ajout de sprints ou autres séquences d'activité brève et intense, de l'hypoglycémie induite par l'AP aérobie continue reste difficile à cerner

expérimentalement, alors que trois hypothèses principales sont proposées pour l'expliquer : (i) sécrétion de noradrénaline, (ii) augmentation du lactate sanguin, et (iii) inhibition par l'hormone de croissance de la recapture insulino-dépendante du glucose (pour références voir (Duclos, Berne et al. 2019)).

1.5.3.3. Cas de l'AP anaérobie et des combinaisons anaérobie/aérobie.

Peu étudiées dans le DT1, les AP anaérobies (ex. renforcement musculaire) ont plutôt un effet hyperglycémiant (Turner, Luzio et al. 2015). Toutefois, des exercices de musculation intenses (45 min, 150 répétitions au total), responsables d'une diminution de la glycémie inférieure à celle d'un exercice aérobie de même durée (60% VO_{2max}), sont associés à des glycémies de récupération tardive plus basses. Ceci suggère une possible amélioration de l'HbA1c en réponse à l'entraînement en cas de musculation (Yardley, Kenny et al. 2013).

Quelques travaux combinent exercice de musculation et exercice aérobie. Par exemple, 45 min de renforcement musculaire, *avant* plutôt qu'*après* un exercice continu de même durée (60% VO_{2pic}), semblent contrecarrer la baisse de glycémie observée durant les 90 min totales d'exercice, probablement en raison d'une augmentation plus importante de l'hormone de croissance GH dès le début de l'exercice de musculation (Yardley, Sigal et al. 2014).

1.6. Prévention : adaptations de l'insuline et de l'alimentation pour prévenir ou traiter le risque hypoglycémique à l'exercice et la récupération chez le sujet atteint de DT1

1.6.1. Les recommandations.

Les recommandations actuelles sur la gestion glycémique à l'effort du sujet atteint de DT1 préconisent : soit une réduction des doses d'insuline, soit la prise de glucides supplémentaires, soit les deux mesures à la fois. Mais ces recommandations sont restées jusqu'à récemment assez générales, conduisant les patients à faire leurs propres expériences en cas de pratique sportive, et à déterminer par eux-mêmes les ajustements de leur traitement les plus adaptés pour limiter le risque hypoglycémique (Duclos, Berne et al. 2019). En 2017, un consensus sur les stratégies de gestion de l'AP chez les patients atteints de DT1 a été publié par le groupe de M. Riddell et le programme PEAK (*Performance in Exercise and Knowledge*) (Riddell, Gallen et al. 2017), consensus faisant une large place à

l'adaptation des doses d'insuline. Plus récemment, sur la base des expériences d'un groupe d'experts français de la Société Francophone de Diabète (groupe présidé par le Professeur Martine Duclos et auquel je participe) et d'une analyse détaillée de plus de 200 publications, nous avons proposé une « Prise de position de la SFD sur l'activité physique chez les patients avec un diabète de type 1 » (Duclos, Berne et al. 2019). Ce document vise à mieux définir les modalités d'ajustement du traitement en cas d'AP (modulation de l'administration d'insuline et de la prise de glucides). Pour ce faire, de nombreux facteurs sont à prendre en compte. Les principaux comprennent le type d'AP (endurance, brèves séances d'AP intense intercalées avec des périodes d'activité aérobie (HIT), activité anaérobie, renforcement musculaire), l'intensité et la durée de l'AP, son délai par rapport au repas et le traitement insulinique du patient, en considérant si possible l'insuline active (*insulin on board*) et le niveau glycémique de départ. A noter que le meilleur type d'AP pour un contrôle glycémique optimal chez le sujet atteint de DT1 n'est pas clairement défini (endurance, résistance, combinaisons) (Colberg, Sigal et al. 2016, Duclos, Berne et al. 2019). En général, l'exercice aérobie chez le sujet atteint de DT1 favorise une baisse de la glycémie, au moins lorsqu'il est initié en normoglycémie ; dans une étude ancienne conduite chez l'enfant il a été montré que si la glycémie initiale se situait entre 11,7 et 13,7 mmol/L (210-300 mg/dL), l'AP pouvait alors aggraver l'hyperglycémie (Szmigiel, Dziadkowiak et al. 1996).

Ce consensus d'experts français propose des mesures de prévention des hypoglycémies adaptées aux différents types de sujets atteints de DT1, selon leur mode d'insulinothérapie, l'activité physique pratiquée et ses caractéristiques (type, durée et intensité, délai par rapport au repas), le mode d'insulinothérapie (MII, pompe), l'heure de l'AP et la proximité/distance du dernier repas, le niveau glycémique initial, et le niveau d'entraînement. Les propositions de ce travail collaboratif sont des propositions initiales, qui pourront être personnalisées et ajustées en fonction des résultats glycémiques obtenus (Duclos, Berne et al. 2019).

Nota bene. Le cas particulier de l'athlète de compétition atteint de DT1, traité dans le consensus (Duclos, Berne et al. 2019), ne sera pas détaillé ici. Notons toutefois la publication récente d'une revue visant à résumer la littérature sur la prise de glucides dans le contexte d'AP chez les sujets atteints de DT1. Ce travail comprend une partie dédiée aux athlètes d'endurance atteints de DT1 et à leurs entraîneurs qui réalisent des exploits d'endurance

dans différentes disciplines (ultra marathoniens, compétitions Ironman, ski de fond sur de longues distances et randonnées de plusieurs jours). Ces exploits rendent indispensables une surveillance glycémique étroite et un ajustement de l'apport glucidique à leur charge de travail pour maintenir un taux d'oxydation des glucides suffisant afin de soutenir l'intensité de l'exercice et d'éviter l'épuisement du glycogène (muscle et foie). Certains préconisent une charge en glucides dans les 2 jours précédant l'exercice afin de mieux couvrir les besoins en glucides. L'efficacité de ce type de procédure sur le contrôle glycémique et les performances physiques reste encore controversée. Quoiqu'il en soit, une surveillance plus intensive de la glycémie sera nécessaire pour éviter toute détérioration ultérieure, d'autant que les hyperglycémies post-exercice persistantes sont fréquentes dans le contexte d'exercice intense (Marlis et Vranic 2002).

1.6.2. Adaptation de l'insuline.

En ce qui concerne l'adaptation de l'insulinothérapie (IT) dans le cadre de l'AP chez le sujet atteint de DT1, notre prise de position a analysé en détail 24 études publiées pour établir les propositions présentées (Duclos, Berne et al. 2019). Nous renvoyons le lecteur au tableau synthétique présentée en Annexe de (Duclos, Berne et al. 2019). Il est important de noter que dans ces études, la grande majorité des AP étaient d'intensité modérée (40-60% VO_{2max}), rarement intense (75% VO_{2max}), et de durée relativement brève (30-45 min, et en règle générale < 60 min). Ceci correspond à la plupart des situations rencontrées chez des patients ayant une pratique irrégulière de l'AP, voire des activités professionnelles ou de loisirs comportant une dépense physique.

1.6.1.1. Trois points clés

→ 1. La prévention des hypoglycémies est le but premier des recommandations et le risque est plus important en période de récupération

Lors de l'AP, le traitement doit être adapté afin d'éviter l'hypoglycémie pendant, et surtout après l'AP, dans les heures qui suivront celle-ci (en particulier, la nuit). L'hypoglycémie est en effet le principal risque de l'AP chez le sujet atteint de DT1 qui pratique une AP d'endurance (footing, vélo,...). Ce dernier point important a été développé plus haut (section 1.5.2.).

→ 2. Pratiquer une AP fait chuter la glycémie et le niveau glycémique avant l'AP est déterminant pour le risque hypoglycémique

Chez le sujet atteint de DT1, la pratique d'une AP en endurance fait baisser la glycémie et, si des ajustements thérapeutiques n'ont pas été réalisés, le maintien de la même dose d'insuline, sans prise de glucides supplémentaires, augmentera le risque hypoglycémique. Par exemple, ceci a été mis en évidence chez 50 adolescents DT1 traités par MII ou par pompe (étude DirecNET, *Diabetes Research in Children Network*). Après 60 min d'AP aérobie (tapis roulant, à distance du repas, 4 sessions de 15 min à 60% VO_{2max}, séparées par 5 min de repos, sans réduction de l'insuline basale), la baisse moyenne de la glycémie était de ~55 mg/dL (3 mmol/L). La chute de la glycémie doit donc être anticipée. Par ailleurs, cette étude a également mis en évidence l'importance du niveau glycémique initial, avant AP (plus le niveau initial est élevé, moindre est le risque d'hypoglycémie).

→ 3. Quelle stratégie adopter en cas d'AP en endurance ?

Schématiquement, pour gérer une AP en endurance (la plus largement pratiquée), deux approches sont possibles.

- (i) Un apport supplémentaire de glucides, généralement considéré par les patients comme plus simple que de changer les doses d'insuline. Toutefois, cette stratégie, peut être à l'origine d'une prise de poids surtout en cas d'AP répétée, qui n'est pas souhaitable y compris chez les sujets atteints de DT1, et elle peut constituer de plus un frein à la motivation des patients.
- (ii) La réduction préventive des doses d'insuline, plus proche de la physiologie et qui semble désormais plus largement utilisée (voir consensus 2017 : Riddell, Gallen et al. 2017).

1.6.1.2. Adaptations chez le sujet atteint de DT1 traité par pompe (boucle ouverte).

Les ajustements proposés par les premières études, souvent réalisées avec de l'insuline d'origine porcine, proposaient des ajustements complexes, typiquement (Sonnenberg, Kemmer et al. 1990) : réduction de 50% du bolus avant l'AP, arrêt de la pompe pendant l'AP, et réduction de 25% du DB après l'AP. Mais la transposition de ces ajustements aux analogues rapides modernes de l'insuline est difficile (FFD 2020). De façon générale, on

considère que si l'AP a lieu à distance d'un repas (plus de 3 à 4h), l'effet du bolus prandial d'une insuline rapide devient négligeable, et qu'il faut dans ce cas ajuster le DB. En cas d'AP en période postprandiale (<3h), la réduction du bolus correspondant sera une option pertinente –à la condition que l'AP puisse être anticipée (Duclos, Berne et al. 2019).

→ 1. En cas d'AP à distance d'un repas (> 3 heures)

En cas d'AP réalisée à distance d'un repas (plus de 3 heures), l'option privilégiée par défaut sera de réduire le débit de base (DB ; (Franc, Daoudi et al. 2015)). Celui-ci pourra ainsi être réduit temporairement (DB temporaire, DBT), pendant l'AP (anticipée ou non) ; si l'AP ne dure pas plus d'une 1h, le DB pourra même être arrêté pour permettre de retirer la pompe pendant la session.

Dans ce contexte, la question se pose de l'efficacité vis-à-vis des hypoglycémies de la réduction du DB au démarrage de l'AP, sans anticipation. Selon les données de l'étude DirecNET (Tansey, Tsalikian et al. 2006), conduite chez des adolescents, avec des phases d'exercices d'intensité moyenne et périodes de repos alternées, voir plus haut), dans laquelle la glycémie des patients avant AP devait se situer entre 120 et 200mg/dL (6,7 et 11,1 mmol/L) : après randomisation, la moitié des sujets arrêtaient la pompe au démarrage de l'AP pour la reprendre 45 min après ; la deuxième moitié conservait le mode pompe inchangé durant l'AP (le DB était inchangé durant l'AP). Comme attendu, la baisse glycémique pendant l'AP était plus faible dans le groupe « pompe arrêtée » (44mg/dL, 2,4 mmol/L *versus* 63mg/dL, 3,5 mmol/L) et la fréquence des hypoglycémies également plus faible (16% *versus* 44%; P = 0,003), sans être pour autant nulle. Cependant, les hypoglycémies étaient rares si la glycémie au début de l'AP était >130mg/dL (7,2 mmol/L), avec toutefois des hyperglycémies plus fréquentes en récupération (Tansey, Tsalikian et al. 2006, Duclos, Berne et al. 2019).

Notre propre étude (adultes DT1, AP aérobie de 30 min, intensité modérée ou forte, 3 heures après le déjeuner, versus groupe témoin au repos, pas de supplémentation glucidique) a montré que les meilleures options étaient les suivantes, *selon* le groupe expérimental :

- (i) Pour le groupe d'AP d'intensité modérée (50% VO_{2max}), de réduire le DB de 80%, pendant l'AP et durant les deux premières heures de récupération.

(ii) Pour le groupe d'AP de forte intensité (75% VO_{2max}), d'arrêter complètement la pompe pendant l'AP uniquement.

Dans les deux cas, les ajustements correspondants ont permis (i) de ne pas augmenter la fréquence des hypoglycémies pendant ou après l'AP, ainsi que pendant la nuit suivante, et (ii) d'assurer le même pourcentage de temps passé dans l'intervalle cible 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L), ainsi qu'une même moyenne glycémique après l'AP et la nuit suivante, comparativement au groupe témoin au repos. Le risque d'hypoglycémie était en revanche significativement plus élevé quand le DB n'était réduit que de 50% et 80%, respectivement en cas d'AP modérée et d'AP intense (Franc, Daoudi et al. 2015).

Cependant, quelle que soit la réduction du DB, la baisse glycémique était la même pendant l'AP dans les quatre groupes (~60 mg/dL, 3,3 mmol/L) : ceci reflète le problème induit par l'insuline active (ou « *insulin on board* »), responsable de la chute persistante de la glycémie, encore accentuée par l'accélération du relargage de l'insuline S/C au point d'administration pendant l'AP (augmentation de l'insulinémie pendant les 30 min de l'AP, alors même que le DB était diminué ou arrêté (Franc, Daoudi et al. 2015; McAuley, Horsburgh et al. 2016). Cette insuline active sera responsable des hypoglycémies précoces induites par l'AP, en particulier quand la glycémie initiale est inférieure à 130mg/dL (7,2 mmol/L). Dans ce cas, si la réduction du DB n'a pas été anticipée, le resucrage avant AP sera indispensable pour éviter les hypoglycémies. Mentionnons enfin que l'anticipation de la réduction du DB est également rendue nécessaire par la pharmacocinétique des analogues rapides utilisés (pic d'action ~60 min après injection ; (Heinemann, Nosek et al. 2009)).

→ 2. Si l'anticipation de la réduction du DB est possible

Dans ce cas de figure, deux questions se posent : (i) combien de temps avant l'AP faut-il réduire le DB ?, (ii) à quel moment faut-il le restaurer?

Analyse des études :

- (Yardley, Kenny et al. 2013) La réduction de 20-50% du DB (75% si glycémie initiale <90 mg/dL (5,0 mmol/L), une 1 heure avant l'AP (60% VO_{2max} , 45 min) et maintenue au long de celle-ci n'a pas empêché une baisse glycémique (28-61 mg/dL, 1,6-3,4 mmol/L) pendant l'AP, ni la survenue d'hypoglycémies (3 patients sur 10). Il faut noter que la réduction du DB dans ce cas était modeste, mais qu'il n'y avait pas de rebond hyperglycémique en récupération.

- (McAuley, Horsburgh et al. 2016). Une autre étude a donné des résultats sensiblement différents (McAuley, Horsburgh et al. 2016). En réponse à une AP modérée de 30 min, avec réduction de 50% du DB pendant un total de 210 min (1h avant, pendant, et 2h après l'AP ; dernier bolus, la veille avant minuit), l'insulinémie a augmenté transitoirement pour baisser ensuite plus rapidement, *versus* les sujets en repos. Les résultats montrent que (i) 3 des 14 patients présentant une glycémie initiale de ~90 mg/dL (5,0 mmol/L) ont fait une hypoglycémie et ont dû être « resucrés », et (ii) la glycémie des 11 autres sujets a augmenté modestement, mais significativement, par rapport aux Témoins à la fin de l'AP (~15 mg/dL, 0,8 mol/L), et après 30 min de récupération (22 mg/dL, 1,2 mmol/L).

La réduction anticipée de 1 h du DB nous est donc apparue comme un compromis acceptable. Mais une réduction d'au moins 50% du DB devra être envisagée pour réduire efficacement le risque hypoglycémique. Cependant, si le niveau glycémique initial est trop bas (en pratique, s'il est inférieur à 126mg/dL ou 7,0 mmol/L), une telle réduction pourrait ne pas suffire à réduire le risque d'hypoglycémique (Duclos, Berne et al. 2019). Le problème de l'anticipation est en réalité bien celui de l'élimination de l'insuline active (présente au démarrage de l'AP), seule capable de prévenir la baisse glycémique inévitable de ~60mg/dL (3,3 mmol/L) dans les 30 min qui suivent le début de l'AP (Franc, Daoudi et al. 2015). Il est possible que l'arrêt complet du DB 45-60 min avant l'AP (pour autant que la glycémie du moment soit dans la zone normale), représente dès lors la seule option (hormis le resucrage systématique), pour éviter l'hypoglycémie, surtout si l'AP prévue est prolongée et/ou d'intensité modérée à intensité élevée. Ceci reste à démontrer, mais il faut noter que plus récemment l'équipe du Pr Riddell a montré qu'une réduction de 50 à 80% du DB 90 min avant le démarrage de l'AP était l'option à privilégier (Zaharieva, McGaugh et al. 2019), même si dans la vie courante, la faisabilité de cette option n'est pas toujours garantie.

Enfin, est-il possible d'envisager un retrait temporaire de la pompe à insuline S/C pendant l'AP ? Pour certains sports, comme les sports de combat ou les sports aquatiques, il peut s'avérer nécessaire de retirer sa pompe, juste avant la session. La durée « autorisée » du retrait de la pompe n'est pas clairement définie et dépend de la « situation » glycémique et de données personnelles, mais aussi de l'insuline active. Globalement, on peut dire que le retrait (ou l'arrêt) de la pompe ne peut être envisagé que pour des durées d'AP courtes, au

maximum d'une heure. Au-delà, et *a fortiori* après 2 heures, le risque de cétose s'accroît notablement (Jeandidier, Riveline et al. 2008).

→ 3. Faut-il réduire le DB également après l'AP?

(i) *La réduction du DB n'a pas été anticipée.* Dans ce cas de figure, le risque hypoglycémique est maximal à la fin de l'AP et dans les heures suivantes. S'il est logiquement recommandé de maintenir une réduction du DB en période de récupération précoce, il n'y a toutefois pas d'étude définissant précisément la durée nécessaire pour le maintien de cette réduction. Dans notre étude Diabrasport, une AP aérobie effectuée l'après-midi, en période postprandiale tardive, avec une réduction du DB pendant l'AP et les 2 heures qui l'ont suivie, n'a pas conduit à davantage d'hypoglycémies nocturnes que la condition de repos (Franc, Daoudi et al. 2015). Néanmoins, l'AP était de courte durée (30 min). Dans certains cas, en particulier chez l'enfant, il peut être recommandé de réduire le DB de la nuit pour limiter le risque d'hypoglycémies nocturnes. Le prix de cette réduction du DB nocturne sera une élévation du niveau glycémique moyen, ce qui peut être considéré comme un gage de sécurité chez l'enfant, si elle n'est pas trop importante.

(ii) *La réduction du DB a été anticipée.* Si la réduction du DB a été débutée en amont de l'AP (1h avant) et que le DB a été également réduit pendant l'AP, la prolongation de cette réduction après la fin de l'AP pourrait ne pas être nécessaire, mais ceci doit encore être démontré.

→ 4. Quand l'AP intervient peu après un repas (<3 heures)

La question qui se pose alors est : faut-il agir sur l'insuline prandiale, l'insuline basale, ou les deux ?

Dans une étude ancienne, comparant l'arrêt total du DB vs 50% de réduction du DB (sujets adolescents, AP d'intensité modérée (60% VO_{2max}) de 45 min, réalisée 2h après le petit déjeuner) : la différence dans la chute glycémique bien que semblant notable, n'était toutefois pas statistiquement significative (59 mg/dL, 3,3 mmol/L avec arrêt complet *versus* -74mg/dL, 4,1 mmol/L avec 50% de réduction du DB), sans doute du fait du petit effectif de sujets (10 patients) et la fréquence des hypoglycémies pendant et après l'AP était équivalente dans les deux groupes, alors que les patients avaient reçu 20g de glucides systématiquement, avant et après l'AP (Admon, Weinstein et al. 2005). Cette observation

montre que la réduction de moitié, voire l'arrêt du DB pendant ce type d'AP lorsqu'elle est faite à proximité d'un repas, ne permet pas d'éviter la survenue d'hypoglycémies, celles-ci étant probablement liées, au moins en partie, à des niveaux d'insuline active résiduelle élevés (effet conjugué de l'insuline administrée sous la forme de bolus et de façon moindre, de débit de base).

Lorsque l'AP est réalisée juste (ou peu) après un repas, l'insulinémie est maximale. La réduction anticipée du bolus, responsable d'une diminution conséquente de la dose d'insuline prandiale, permet alors de limiter significativement le risque d'hypoglycémie. Dans notre étude Diabrasport, nous avons montré qu'en cas d'AP d'intensité modérée et de courte durée (bicyclette, 50% VO_{2max} , 30 min) effectuée en période postprandiale précoce (90 min après le déjeuner), la réduction de 30 ou 50% du bolus prandial était plus efficace pour limiter le risque hypoglycémique que la réduction de 50% ou 80% du DB pendant et 2h après l'AP. Ce résultat était toutefois obtenu au prix d'une glycémie post-AP un peu plus élevée (+40 mg/dL, 2,2 mmol/L), mais sans impact sur la glycémie de la nuit suivante.

→ 5. Faut-il réduire le bolus suivant l'AP ?

Peu d'études ont été conduites sur le sujet chez l'adulte. Dans le consensus de 2017 (Riddell et al, 2017), il est conseillé en cas d'activité physique intense et prolongée (ski nordique, marathon etc...) d'augmenter la prise de glucides plutôt que de réduire la dose d'insuline, ce qui pourrait contribuer à améliorer les performances d'endurance pour ces activités prolongées mais qui ne sont réalisées que par une petite proportion de patients atteints de DT1. Chez l'enfant, il peut être indiqué de réduire le bolus après le repas en cas d'exercice physique mixte (aérobie/anaérobie), avec une réduction pouvant aller alors jusqu'à -50% (recommandations de l'ISPAD, Moser O, Riddell M, 2020).

1.6.1.3. Adaptations chez le sujet atteint de DT1 traité par injections multiples.

Une étude observationnelle « ancienne » concluait à l'absence de relation entre la fréquence des hypoglycémies induites par AP et la réduction des doses d'insuline (leur recommandation était de privilégier les apports de glucides) (Grimm, Ybarra et al. 2004). Cependant, l'insuline rapide utilisée était de l'insuline humaine, et de plus la réduction des doses était modeste (de 10 à 30%) et non anticipée. Les traitements actuels par MII comprennent désormais une injection d'insuline prandiale aux repas avec l'un des trois

analogues rapides de l'insuline pour gérer l'apport glucidique des repas (lispro, asparte, ou glulisine) et une injection d'analogue lent de l'insuline le plus souvent, voire, dans de rares cas, deux injections (glargine à 100 UI/mL, ou à 300 UI/mL, ou insuline détémir, ou dégludec) pour couvrir les besoins insuliniques de base (Duclos, Berne et al. 2019). Il existe également des analogues d'insuline à action intermédiaire (ex. NPH, commercialisée comme Humulin N et Novolin N), mais ceux-ci sont moins prescrits car incompatibles avec une injection par pompe et par PA (début d'effet 1 à 2 heures).

En cas de traitement par MII, quand l'AP a lieu juste après un repas, il est recommandé en pratique pour des activités aérobies de durée relativement courte, de réduire la dose d'insuline prandiale. Rabasa-Lhoret et al (Rabasa-Lhoret, Bourque et al. 2001) ont ainsi montré chez des patients atteints de DT1 sous schéma insulinique de type basal-bolus, et effectuant des AP aérobies de différentes intensités (25 %, 50%, 75% VO_{2max}) et de différentes durées (30 ou 60 min), 90 min après un petit-déjeuner standardisé, que le risque hypoglycémique pouvait être réduit efficacement par une réduction *ad hoc* de la dose d'insuline prandiale. Le schéma d'adaptation proposé prenait en compte la durée et l'intensité de l'AP :

- (i) Pour les AP courtes (30 min), le pourcentage de réduction de dose d'insuline prandiale proposé était de 25%, 50% et 75%, pour une intensité de 25%, 50% et 75% VO_{2max} , respectivement ;
- (ii) Pour les AP longues (60 min), selon l'intensité (25% et 50% VO_{2max}), la réduction de dose d'insuline proposée était de 50% et de 75%.

Ces ajustements s'avèrent finalement assez proches de ceux recommandés précédemment, en cas de traitement par pompe. Toutefois, un tel schéma suppose que l'AP ait été au préalable programmée, ce qui n'est pas toujours le cas. En pratique, si l'AP n'a pas été anticipée, du fait de la baisse inéluctable de la glycémie pendant une AP aérobie, il conviendra de viser un niveau glycémique suffisant avant le démarrage de l'AP pour limiter ce risque et/ou d'assurer une prise de glucides suffisante ; par exemple : 25 à 30g en début d'AP, à renouveler selon la durée de l'AP chez l'adulte, mais aussi chez l'enfant (1-1,5g de glucides par kg de poids corporel et par heure d'AP, au moment du pic d'activité de l'insuline (Robertson, Adolfsson et al. 2009).

→ **1. Faut-il également réduire le bolus prandial du repas qui suit l'AP ?**

Quelques équipes ont évalué l'option de réduire la dose d'insuline prandiale du repas suivant l'AP, en particulier en cas d'AP intense. Selon Campbell et coll., chez des patients traités par MII (glargine ou détémir en basal, et un analogue rapide aux repas), pratiquant une AP intense (75% VO_{2max}, 45 min), en milieu de matinée (1h après le petit déjeuner et 1h45 avant le déjeuner), une réduction de 75% du bolus au petit déjeuner suffirait pour éviter les hypoglycémies dans les 8 heures suivant l'exercice, à condition que le bolus du déjeuner soit également réduit de 50 %; toutefois, cette réduction du risque hypoglycémique semble s'accompagner d'une hyperglycémie significative dans l'après-midi, comparativement à une réduction moindre (25 %) ou absente, du bolus du déjeuner. A noter que cette hyperglycémie contraste avec des valeurs hypoglycémiques (<70mg/dL, 3,9 mmol/L) observées pendant la nuit chez deux patients sur 11. Il reste que l'imputation de ces hypoglycémies nocturnes à l'AP matinale est incertaine, du fait de l'absence de groupe témoin dans cette étude (Campbell, Walker et al. 2013).

→ **2. Faut-il modifier la dose d'insuline lente en cas d'AP ?**

La réduction de la dose d'analogues lents de l'insuline n'est que rarement utilisée en pratique chez le sujet atteint de DT1 traité par MII. Sur le plan pharmacodynamique, la durée d'action prolongée, autour de 24h pour l'insuline *glargine* (qu'elle qu'en soit la concentration, 100 UI/mL, et *a fortiori* 300 UI/mL), ainsi que pour l'insuline *dégludec*, la rend peu flexible et il semble difficile de limiter le risque hypoglycémique en modification sa dose. L'insuline *détémir*, de plus courte durée d'action (tout comme la NPH, rarement utilisée aujourd'hui), serait plus aisée à utiliser en cas d'AP, car elle permet de séparer les besoins insuliniques diurnes et nocturnes.

La réduction de l'insuline basale en cas d'AP chez le sujet atteint de DT1 traité par MII a néanmoins été testée. Une autre étude du groupe de Campbell (45 min d'AP de forte intensité, 70% VO_{2max}, en fin d'après-midi), a testé (en plus de la réduction des bolus prandiaux, -75% pour le goûter, -50% pour le dîner, et d'une collation au coucher), la réduction de la dose d'insuline lente basale de 20% *versus* l'absence de réduction (Campbell, Walker et al. 2015). En cas d'administration de la dose totale d'insuline basale, 90% des patients ont présenté une hypoglycémie nocturne, tandis qu'une réduction de 20% de l'insuline basale ne s'accompagnait d'aucune hypoglycémie pendant la nuit, et que la

glycémie nocturne moyenne était aux alentours de 162mg/dL (9,0 mmol/L). Cependant, à cause du risque hyperglycémique à d'autres moments, notamment dans la journée, la réduction de la dose d'insuline basale n'est actuellement pas recommandée pour les patients sous MII. Elle reste une option à considérer en cas d'AP plus intense et/ou plus prolongée qu'à l'ordinaire, et plus particulièrement si l'AP est pratiquée quotidiennement (marches quotidiennes, stage sportif se déroulant sur plusieurs jours, semaine aux sports d'hiver). Cette dernière recommandation fait partie des conseils donnés par de nombreuses équipes, mais elle n'a pas, à notre connaissance, été validée par des études prospectives.

→3. Le site d'injection

Classiquement, il est recommandé en cas d'AP réalisée moins d'une heure après injection, d'éviter de piquer dans la zone qui va être sollicitée au niveau musculaire. Près des muscles actifs, une vasodilatation S/C plus importante se développe en cas d'AP, ce qui peut induire une augmentation de l'absorption de l'insuline. En pratique, il est conseillé de piquer de préférence au niveau du ventre lors de l'AP. Les aiguilles les plus courtes (4 et 5mm) permettent d'éviter les injections intramusculaires. Sous pompe à insuline S/C, le modèle de cathéter (tangential, perpendiculaire) pourra être modifié selon le type d'AP envisagée.

1.6.1.4. Consensus sur l'adaptation de l'insuline avec les traitements conventionnels (multi-injections, pompes en boucle ouverte)

A. Éviter l'hypoglycémie pendant l'AP, et au décours de l'AP en endurance (récupération précoce)

Avant de débiter une AP, il convient de réduire préventivement l'insuline active avant et pendant l'AP et/ou de viser une glycémie initiale d'au moins 150mg/dL (8,3 mmol/L). En fonction de la durée anticipée l'AP, on distinguera les cas suivants.

→1. AP d'une durée inférieure à 1 heure

L'ajustement insulinique sera fonction du délai de l'AP par rapport au repas précédent.

1) L'AP a lieu dans les 3 heures suivant un repas :

(i) Si l'AP a pu être anticipée, et une action est envisagée sur le bolus prandial

Action à effectuer sur l'analogue rapide de l'insuline prandiale (MII) ou du bolus (traitement par pompe) (selon (Rabasa-Lhoret, Bourque et al. 2001)) :

- ◆ AP de faible intensité (durée ≤ 1 heure) \Rightarrow réduire la dose de 30 à 50%.
- ◆ AP d'intensité modérée (durée ≤ 1 heure) \Rightarrow réduire la dose de 50 à 75%.
- ◆ AP de forte intensité et de 30 min maximum \Rightarrow réduire la dose de 75%.

Il n'est pas nécessaire dans ce cas d'envisager de modification de l'insuline basale.

(ii) Si l'AP n'a pu être anticipée et le bolus prandial du repas n'a pu être réduit

Cibler un niveau glycémique suffisant avant de démarrer l'AP (au minimum 150mg/dL, 8,3 mmol/L), voire préférentiellement 180mg/dL (10,0 mmol/L) en postprandial, dans la mesure où il existe alors une quantité conséquente d'insuline active, qui sera d'autant plus importante que l'AP aura lieu près du repas.

2) L'AP a lieu à distance du repas (> 3 heures)

Actions sur l'insuline basale (analogue lent si traitement par MII, ou DB de pompe)

(i) En cas de traitement par pompe :

- ◆ Idéalement, la réduction du DB sera programmée au moins 1 heure avant l'AP pour réduire l'insuline active et le risque hypoglycémique.
- ◆ Le DB sera réduit d'au moins 50% pendant l'heure précédent l'AP et la durée de l'AP; dans certains cas, il pourra même être arrêté, en particulier pour certains sports.
- ◆ Si l'AP a pu être anticipée et le DB réduit en amont de l'AP, il ne semble pas nécessaire de réduire aussi le DB au décours de l'AP ; si, en revanche, la réduction du DB n'a pas été anticipée, un resucrage avant l'AP sera probablement nécessaire pour éviter la survenue probable d'une hypoglycémie.
- ◆ En cas de déconnexion de la pompe (en particulier pour les sports aquatiques ou de combat), cette déconnexion ne devra pas excéder 2h, sous peine de risque hyperglycémique, voire de cétose ; pour éviter ceci, il peut être nécessaire d'administrer une petite dose d'insuline rapide avant, pendant, ou après avoir déconnecté la pompe, pour fournir la dose d'insuline équivalente non délivrée pendant le temps de l'interruption de celle-ci (Jeandidier, Riveline et al. 2008).

→ 2. **AP prolongée (durée supérieure à 1 heure)**

1) Action sur les doses d'insuline

Réduire l'insuline active dans la mesure du possible, en agissant aussi bien sur l'insuline prandiale (bolus, injection d'analogue rapide...), que sur l'insuline basale (DB de pompe, voire analogue lent de l'insuline).

2) Action sur l'apport en glucides

Envisager des collations glucidiques, en particulier lorsque l'AP est de forte intensité, voire augmenter l'apport glucidique au repas suivant et au coucher.

B. Éviter l'hypoglycémie postérieure tardive, en particulier nocturne

Pour l'AP de courte durée (30 min environ) pratiquée l'après-midi, le risque d'hypoglycémie tardive, notamment nocturne, est faible.

En cas d'AP d'une durée > 1h, le risque hypoglycémique, à distance de l'exercice, existe et la seule réduction des doses d'insuline n'est parfois pas suffisante pour le prévenir. Des collations riches en glucides doivent souvent y être ajoutées.

→ 1. **Lorsque l'AP a eu lieu en fin d'après-midi ou dans la soirée**

Dans ce cas, on ne peut éliminer le risque d'hypoglycémies tardives et nocturnes. La surveillance glycémique au coucher est indispensable pour le réduire ce risque ; de plus, cette surveillance elle sera de associée à la prise d'une collation préventive, si la glycémie au coucher est < 8,3 mmol/L (150mg/dL) (voir ci-après *Modulation de l'alimentation* ; (Duclos, Berne et al. 2019).

De plus, une réduction de la dose de détémir nocturne (MII) encore que désormais peu utilisée, ou du DB nocturne (pompe) (de l'ordre de 10 à 20%), pourra être envisagée (Riddell, Lancet 2017), de façon comparable à ce qui est préconisé chez l'enfant (Taplin, Cobry et al. 2010). Chez ce dernier, il pourra être recommandé de réduire également la dose d'insuline du repas suivant l'AP jusqu'à 50% en cas d'activité physique mixte (Moser O, Riddell M 2020). En cas de traitement par insuline glargine et a priori de traitement par insuline dégludec, la collation au coucher, au besoin plus conséquente, semble alors devoir être privilégiée (opinion de l'auteur).

→2. Lorsque l'AP a eu lieu dans la journée

Une réduction de l'insuline basale (pompe : DB réduit de 20 %) ou de l'insuline prandiale du repas suivant l'AP (pompe : bolus réduit de 30 %) selon l'horaire auquel sera réalisée l'AP pourra être envisagée, et ce d'autant plus que l'AP se prolonge et/ou s'intensifie.

C. Corriger l'hypoglycémie pendant l'AP

Pour corriger l'hypoglycémie pendant l'exercice, l'arrêt de l'activité est nécessaire et il faudra recourir à un au resucrage (cf. Modulation de l'alimentation) (Duclos, Berne et al. 2019). Un certain nombre de paramètres pourront influencer le resucrage (l'existence d'autres épisodes hypoglycémiques le même jour, le niveau de glycémie mesuré, l'activité physique déjà réalisée, la dose d'insuline active au moment de l'hypoglycémie etc...).

D. Dépister l'hypoglycémie

Les hypoglycémies sont souvent mal ressenties pendant l'AP, avec des symptômes peu marqués et les perceptions altérées, d'où l'importance de sensibiliser le sujet atteint de DT1 à bien reconnaître ses symptômes d'hypoglycémie et à réaliser une autosurveillance fréquente (Duclos, Berne et al. 2019).

Pratiquer plusieurs AP dans la même journée, comme avoir des hypoglycémies au repos dans la journée ou le jour précédent l'AP, expose à une moins bonne contre-régulation, et donc un ressenti moindre chez l'adulte (Graveling and Frier 2010, Riddell, Gallen et al. 2017).

La fiabilité des dispositifs de MCG a par ailleurs été questionnée dans les situations de variation glycémique rapide comme l'AP (Yardley, Mollard et al. 2013) ; moyennant ces réserves, l'étude des flèches de tendance, l'analyse des trajectoires glycémiques pourront s'avérer extrêmement utiles. De plus l'intérêt de ces dispositifs réside aussi dans la possibilité qu'ils offrent d'une surveillance post exercice à distance (voire nocturne).

E. Corriger l'hyperglycémie

De façon générale, il est recommandé (consensus de Riddell Gallen et al. 2017, et consensus de Colberg, Sigal et al. 2016) d'effectuer la recherche de corps cétoniques dans le sang dès lors qu'il existe une hyperglycémie *inexpliquée* (i.e. non associée à un repas récent),

avec des taux >270 mg/dL, 15 mmol/L (Riddell, Gallen et al 2017), voire \geq 250 mg/dL, 13.9 mmol/L (Colberg, Sigal et al, 2016) ².

→ 1. Avant de débiter une AP

Si la glycémie > 270mg/dL (ou 250 mg/dL, cf. *supra*), vérifier le taux d'acétone.

- *En cas de présence d'acétone*, différer l'AP et gérer l'épisode de décompensation cétosique (voir plus bas).
- *En cas d'absence d'acétone*, l'AP peut *a priori* être réalisée. NB : il est important d'avoir une idée de l'évolution de l'hyperglycémie avant de chercher à la corriger (le relevé des MCG apporte des informations précieuses dans ce contexte (Duclos, Berne et al. 2019)) et, surtout, d'en comprendre les raisons ; hormis l'hypothèse d'une obstruction de cathéter qui est toujours possible, d'autres raisons peuvent être retrouvées :
 - (i) Stress : la durée de l'hyperglycémie peut varier (courte avant une compétition, ou longue lors de la pratique d'un nouveau sport, par exemple, l'équitation) et s'avère difficilement prévisible, ce qui n'incite pas à une correction.
 - (ii) Manque d'insuline : une dose de correction pourra être administrée, mais elle devra être inférieure à la dose habituelle. Il faudra cependant éviter les rajouts rapprochés de doses correctives juste avant de débiter une AP (avec pompe, ces rajouts sont particulièrement faciles à mettre en œuvre), qui pourront être ensuite à l'origine d'une hypoglycémie en tout début d'exercice.

→ 2. Pendant l'AP

- *En cas d'AP prolongée* : diminuer la dose de correction de l'insuline habituelle, voire annuler celle-ci, selon l'intensité (cas du semi-marathon, par exemple), car ce type d'activité est le plus souvent hypoglycémiant en lui-même.
- *En cas d'AP brève et intense et/ou répétée* : prêter une attention particulière à l'hypoglycémie secondaire à l'hyperglycémie, et *a priori* ne pas faire de correction.

→ 3. Après l'AP

² En pratique, qualifier une hyperglycémie d'*inexpliquée* (et éliminer ainsi la responsabilité d'un repas) n'est pas toujours simple : par exemple, lorsque le délai entre le repas et le contrôle glycémique préexercice est intermédiaire, autour de 2h à 2h30.

En période postprandiale, une hyperglycémie pendant la phase de récupération précoce d'une AP est parfois observée :

- En cas d'AP prolongée relativement intense (*ex. compétition*) : sous pompe, il est conseillé de remettre le DB à sa valeur initiale (celle d'avant l'AP), 30 min ou 1h avant la fin de l'AP.
- En cas d'AP en période post-absorptive (*ex. en fin d'après-midi*), lorsque l'imprégnation insulinique est faible, une hyperglycémie transitoire peut survenir en récupération précoce. Il peut être conseillé :
 - (i) de faire un bolus « minimal » après l'AP, d'autant plus s'il y a une prise de glucides associée ;
 - (ii) chez l'enfant par exemple, d'associer un petit goûter à un bolus d'insuline avant l'AP.

F. Cétose avant ou pendant l'AP

La lipolyse et la cétogenèse secondaires à la carence insulinique vont être accentuées par les hormones de contre-régulation pendant l'AP et le niveau de cétose tendra à se majorer. La recommandation est de ne pas démarrer d'AP (ou d'arrêter l'AP si elle avait démarré) tant que l'acétone n'a pas disparu (cétonémie > 0,5 mmol/L), après des injections d'analogue rapide de l'insuline (typiquement, 5% de la dose totale quotidienne d'insuline, ou 0,05 UI/kg).

1.6.3. Adaptations de l'alimentation.

Dans certains cas, les adaptations insuliniques ne seront pas suffisantes, et une prise de glucides sera nécessaire : (i) lors d'une AP imprévue (anticipation impossible des doses insuline), (ii) en cas d'hypoglycémie lors de l'exercice, ou survenant lors de la récupération post-exercice. Comme pour les modifications de l'insuline, la stratégie vis-à-vis de l'alimentation dépend de plusieurs facteurs lorsqu'une AP est réalisée :

- le moment de l'exercice par rapport aux repas,
- le niveau d'insuline active,
- la durée de l'exercice et l'intensité de l'exercice,
- le fait d'avoir prévu ou non cet exercice,

- l'adaptation ou non de l'insuline agissant avant, pendant ou après l'AP est un facteur fondamental à considérer, ainsi que la glycémie avant l'exercice.

Adaptations en amont de l'AP

Trois à 4h avant l'AP. En cas d'AP de longue durée, il est recommandé (quand cela est possible) de prendre un repas mixte 3 à 4 heures avant l'exercice, avec une dose habituelle d'insuline, en particulier, en cas de compétition. Ceci assure d'avoir terminé la digestion (et que l'insuline prandiale ait terminé d'agir) au moment de l'AP, et de mieux exploiter cette énergie pour l'AP (Chu, Hamilton et al. 2011). On peut également prendre une boisson glucidique 1 heure avant l'exercice, afin de disposer d'énergie supplémentaire (et de l'hydratation nécessaire à l'AP) (1 à 2g de glucides/kg poids corporel) (Riddell and Iscoe 2006). Cette prise de glucides doit être associée à une dose d'insuline réglée à demi-dose pour la première fois, puis adaptée en fonction de l'expérience. Un repas comportant des protéines associées aux glucides semble entraîner moins d'hypoglycémie pendant l'AP qui suit ce repas (Dube, Allison et al. 2012). Dans ce contexte, l'expérience personnelle est cruciale.

Adaptations, juste avant le début de l'AP. Il n'existe pas de réel consensus pour des adaptations à réaliser juste avant de débiter l'exercice, car tous les facteurs précédents interviennent. De façon générale, il est conseillé pour une glycémie <150mg/dL (8,3 mmol/L), ou comprise entre 120 et 180 mg/dL (6,7 et 10,0 mmol/L), de prendre une collation de 15 g à 20 g de glucides (typiquement, une barre de céréales, 20 cc de jus de fruits, ou 5 g de sucre rapide), en privilégiant les sucres lents. Avant une AP considérée comme à *risques* (ex. sport nautique ou aérien), une quantité supplémentaire de glucides peut être recommandée par sécurité.

Adaptations et actions pendant l'AP

→ *Généralités*

- *Pour un exercice de longue durée (> 1h)*, un apport glucidique peut être nécessaire. Dans ce cas, les glucides à indice glycémique élevé seront privilégiés (glucides rapides) comme une boisson concentrée à 6%(saccharose–fructose–glucose).
- *Si l'AP n'a pas été programmée et que l'insuline n'a pas été diminuée en prévision*, l'objectif est de prévenir l'hypoglycémie. L'apport de glucides doit approcher au

mieux la dépense énergétique (soit 1 à 1,5g de glucides/kg poids corporel et par heure). Il est possible d'adapter cette prise au type et à la durée de l'AP en proposant une prise de base : 15g de glucides dont la fréquence sera adaptée au type d'AP et à sa durée, puis progressivement adaptée en fonction de l'expérience. Exemples : (i) pour un sujet de 60kg qui pratique la marche, une prise toutes les 30 minutes ; (ii) pour un sujet de 40kg qui pratique du football, une prise toutes les 15 minutes.

- *Si l'exercice se fait à distance de l'injection d'insuline rapide (MII) ou d'un bolus (pompe), ou après une baisse de l'insuline en prévision de cette AP, le besoin de glucides sera moindre (0,3 à 0,5 g/kg/h). (Grimm, Ybarra et al. 2004). Toutefois, pour une activité d'une durée supérieure à 60 min, il est recommandé d'anticiper par une baisse de la dose d'insuline (Grimm, Ybarra et al. 2004; Robertson, Riddell et al. 2014).*
- *Selon les cas, cette prise de glucides peut ne pas être nécessaire.*

→ *Situations particulières*

- *Correction de l'hypoglycémie symptomatique ou mesurée pendant l'AP.* En cas d'hypoglycémie au cours de l'AP, il est recommandé d'arrêter celle-ci, et de prendre immédiatement 15 g de glucides rapides (fort indice glycémique) pour l'adulte, et 0,3g/kg pour l'enfant, d'attendre quelques minutes que les symptômes aient disparu, puis de reprendre doucement l'exercice. Il est conseillé de reconstrôler sa glycémie 15 min plus tard (correction à répéter si besoin) ou de continuer avec une prise de 15g de glucides toutes les 15 min si l'effort se prolonge. Sous traitement par pompe, le débit de base peut être maintenu, voire diminué ou arrêté (pas de règle établie), en fonction de l'équipe soignante et de l'expérience individuelle, mais son effet n'interviendra qu'une heure plus tard, d'où l'intérêt de privilégier la prise de glucides.

La quantité de glucides à ingérer tiendra compte de la valeur de la glycémie mesurée (Cryer, Davis et al. 2003), d'une prolongation éventuelle de l'exercice, d'antécédents hypoglycémiques dans la journée (Galassetti, Tate et al. 2003; Sandoval, Guy et al. 2004), de la dose d'insuline active à ce moment : si la dose d'insuline n'a pas été diminuée lors de l'exercice chez l'adolescent, la quantité de glucides nécessaire est alors de 30 à 45g (Tansey, Tsalikian et al. 2006).

- *En cas d'hypoglycémie sévère avec troubles de la conscience*
 - Le glucagon, jusqu'alors peu stable, emporté préventivement, était jusque-là rapidement altéré par des changements de température et pouvait se révéler inefficace en cas d'AP intense et prolongée. L'arrivée du Glucagon nasal (en poudre en récipient unidose) devrait s'avérer particulièrement intéressant.
 - Du sérum glucosé en intraveineux (G30%) sera utilisé lors de l'AP intense prolongé en endurance (les réserves en glycogène étant épuisées, le glucagon est inutile).

Adaptations après l'AP.

Du fait de l'élévation de la sensibilité à l'insuline qui suit l'AP (d'autant plus si le sujet est entraîné), il existe un risque d'hypoglycémie dans les heures qui suivent l'exercice. Ce risque doit être pris en compte en recommandant une prise d'aliments glucidiques après la session (associée à une baisse de l'insuline)

À ce jour, aucune étude ne permet d'établir la quantité et le moment de la prise de suppléments glucidiques après l'AP. La mesure répétée de glycémie après l'exercice, et l'accumulation des expériences antérieures, sont recommandées.

Pour des AP courtes et intenses, c'est plutôt après la session que les apports de glucides semblent souhaitables.

Pour des activités prolongées (cyclisme, course à pied etc...) la prise de glucides sera nécessaire avant, pendant, et après l'exercice.

De même, un repas mixte après AP semble limiter le risque d'hypoglycémie dans les heures qui suivent (Kalergis, Schiffrin et al. 2003; Dube, Allison et al. 2012).

- *Glucides (avantages et inconvénients).* D'une façon générale, une collation glucidique agira plus vite pour rétablir une glycémie qu'un changement de dose d'insuline. De plus, elle sera rapidement métabolisée en cas d'AP. S'y ajoute la notion de plaisir. Mais des collations trop fréquentes peuvent générer une prise de poids. De même, une prise excessive de glucides peut entraîner une hyperglycémie.
- *L'hydratation* sera majorée, en cas d'hyperglycémie prolongée.

1.6.4. Synthèse

- **Le risque principal associé à l'AP chez le sujet atteint de DT1 est le risque hypoglycémique**, largement majoré pendant, après et parfois à distance de l'AP quand il s'agit d'une activité continue, en endurance. En revanche, ce risque est minoré en cas d'AP de très forte intensité et courte, ou intercalant des périodes d'activité d'endurance et des exercices de musculation, ou des AP intermittentes de haute intensité ; ceci est vrai au moins pendant ou au décours immédiat de ces activités, circonstances au cours desquelles la glycémie peut même tendre à augmenter. Le type d'AP sera donc à prendre en compte pour conseiller efficacement le patient, ce qui en pratique peut s'avérer difficile, en particulier en cas d'AP combinées ou d'AP en équipes.
- **Lorsque l'AP est anticipée, la stratégie visant à réduire de façon préventive les doses d'insuline est à favoriser.** En revanche, si l'anticipation n'est pas possible, ou en cas de pratique sportive intense et prolongée, visant principalement une amélioration de la performance, la prise de glucides est alors l'option de choix (associée ou non dans ce cas à une réduction des doses d'insuline).
- **Le niveau glycémique initial, avant la session, est déterminant**, car le risque d'hypoglycémie est particulièrement élevé en cas de glycémie initiale « basse » (inférieure à 130mg/dL, 7,2 mmol/L) et/ou en cas d'AP en endurance, ce qui impose de cibler un niveau glycémique au moins supérieur à ce seuil, en pratique plus fréquemment supérieur à 150mg/dL, 8,3 mmol/L), afin de limiter ce risque ; à l'inverse, ce dernier s'amenuise par la suite, au fur et à mesure de l'élévation du niveau glycémique de départ.
- **L'adaptation de l'insuline est souvent préférée à la prise de glucides par les patients.** Plus physiologique, l'adaptation qui consiste à réduire la dose d'insuline en cas d'AP présente l'avantage important de ne pas aller à l'encontre du souhait des patients qui veulent souvent éviter une prise de poids par des resucrages répétés.
- **La tendance actuelle est à la personnalisation, mais celle-ci reste difficile.** Avec la publication de nombreux travaux sur le thème DT1 et AP, les propositions d'ajustements deviennent de plus en plus précises. Toutefois, les généraliser n'est pas aisé car les études publiées concernent souvent un même type d'AP, réalisée par un nombre réduit de patients, et il persiste de nombreuses sources de variabilité (Tyler, Mosquera-Lopez et al. 2022). Il revient *in fine* à chaque patient de définir ses propres adaptations, sur la base de son expérience (reproductibilité de l'AP et autosurveillance).
- **Les adaptations restent complexes.** La régulation de la glycémie pendant l'AP chez le sujet atteint de DT1 reste un défi pour le patient qui doit intégrer dans la prédiction de

l'évolution de sa glycémie, des paramètres abstraits, dont l'insuline active, facteur qu'il est crucial de contrecarrer pour réduire efficacement le risque hypoglycémique lié à l'activité physique. L'insuline active correspond à la quantité d'insuline du/des derniers bolus qui n'a pas encore agit. Le calcul de l'insuline active est complexe et basé sur la durée d'action l'insuline utilisée et les caractéristiques d'élimination du patient (Magdelaine 2017). En fonction de l'insuline et de l'individu, on considère généralement que l'insuline reste active 2 à 4 heures après un bolus. La pompe ou le système en BF (Assistants) utilise les paramètres de durée d'insuline active pour indiquer si de l'insuline résiduelle de bolus précédents est encore présente. Ceci permet d'éviter des hypoglycémies dues à des superpositions de bolus en cas de glycémie élevée (pour plus de détails, voir Annexe 2).

- **Evolutions technologiques et algorithmes plus performants.** L'évolution technologique et la recherche associée visent à unifier les schémas d'adaptation, tout en respectant les spécificités individuelles. Le MCG, associé ou non à la pompe, permet de moduler ou d'arrêter la pompe en cas d'hypoglycémie prédite ou effective (système récemment associé au monitoring de la fréquence cardiaque ou du mouvement (accélérométrie ; en R&D). L'automatisation permise par l'unification des schémas d'adaptation devrait conduire à intégrer ces paramètres AP-dépendant dans les nouveaux algorithmes des systèmes en boucles fermées (qui en sont encore, pour la plupart, dépourvus). C'est pourquoi, les systèmes actuels requièrent l'annonce anticipée de l'AP par le patient, ce qui permet la vidange de l'insuline active avant le démarrage de l'AP et de réduire ainsi la survenue des hypoglycémies liées à l'AP.
- **De nouveaux analogues ultrarapides de l'insuline** sont attendus, qui permettront une vidange plus rapide de l'insuline active et raccourciront le délai d'anticipation nécessaire avant l'AP.

1.7. Gestion de l'AP avec la boucle fermée.

La section précédente montre clairement que le suivi de recommandations peut s'avérer très difficile, surtout en raison du grand nombre de facteurs individuels qui influencent la glycémie pendant et après l'exercice ; de plus, les symptômes de l'hypoglycémie sont souvent masqués chez ces sujets pendant l'exercice.

Les progrès réalisés dans les systèmes de pancréas artificiel, qui ajuster automatiquement les niveaux d'insuline (et donc les besoins en glucides) par le biais d'algorithmes intelligents, ont le potentiel d'alléger le fardeau de la gestion de l'exercice chez les sujets atteints de DT1. Néanmoins, à l'heure actuelle, il n'existe ni recommandations ni consensus, officiels ou

publiés, relatifs aux mesures à prendre en cas d'AP pour les sujets atteints de DT1 sous insulinothérapie automatisée en boucle fermée.

1.7.1. Les adaptations à l'AP qui seront à envisager avec la boucle fermée hybride.

Nos études antérieures (Franc, Dardari et al. 2009 ; Franc, Dardari et al. 2012 ; Franc, Daoudi et al. 2015) avaient contribué à l'élaboration des recommandations émises par le groupe de travail « sport et diabète » sous l'égide de la Société Francophone du Diabète (SFD), en cas d'AP sous insulinothérapie conventionnelle c'est-à-dire pompe S/C ou multi-injections d'insuline (Duclos, Berne et al. 2019).

De la même façon, mes propres travaux avec la boucle fermée DBLG1 présentés dans le chapitre suivant (Contribution personnelle), et plus particulièrement les Articles 3 et 4, devraient, avec l'appui des travaux de nombreux autres groupes (Zaharieva, Messer et al. 2020), contribuer à l'élaboration de nouvelles recommandations à destination des sujets atteints de DT1 en cas d'AP, et à l'attention également des soignants ou des aidants qui les accompagnent.

Les sections précédentes consacrées à la prévention du risque hypoglycémique en cas d'AP, proposaient des modulations de l'insuline, couplées ou non la prise de glucides supplémentaires, mais elles avaient été conçues pour les thérapies conventionnelles (injections multiples, pompe et pompe augmentée). Si les principes de base restent *a priori* les mêmes pour la BF hybride, les recommandations précédemment établies ne pourront pas être appliquées *telles quelles* à ce nouveau type de dispositif et devront être adaptées, pour de multiples raisons, dont : (i) la nécessité d'assurer en amont la sécurité d'utilisation des systèmes de BF utilisés en particulier en cas de pratique d'activité physique, (ii) l'amélioration du contrôle glycémique avec la BF s'accompagne le plus souvent d'une réduction des doses d'insulines, ce qui affectera quantitativement les adaptations, (iii) la complexité du système en BF combinée aux spécificités algorithmiques et techniques de chacun des dispositifs propriétaires imposera de fonder les recommandations sur les instructions et caractéristiques propres des différents PA (voir section suivante et Tableau 4).

Il sera aussi indispensable de bien comprendre le fonctionnement du dispositif de BF afin d'être capable d'anticiper les modifications à réaliser.

Le mode d'automatisation qui caractérise les PA actuels (BF hybride), pour être partiel, simplifie déjà considérablement le quotidien des sujets atteints de DT1, proposant des bénéfices substantiels, glycémiques, logistiques, et en termes de qualité de vie (**Article 1 (Benhamou, Franc et al. 2019), Article 2 (Amadou, Franc et al. 2021), Article 4 (Franc, Benhamou et al. 2021)**). Equipés d'une détection automatique de l'activité physique, les futurs PA amélioreront encore ces bénéfices, mais ils sont en développement (Section 3.2.). La complexité des futures recommandations à suivre en cas d'AP en sera réduite, puisqu'elles seront, aussi, partiellement prises en charge par l'algorithme. L'intégration de tels systèmes hybrides/en boucle fermée avec des outils de détection d'exercice automatisés (par exemple, des moniteurs de fréquence cardiaque et/ou des moniteurs d'activité) peut contribuer à réduire davantage la participation de l'utilisateur (Jacobs, Resalat et al. 2015).

1.7.2. Comment les systèmes actuels en BF hybride permettent-ils de gérer l'AP

Dans cette section, nous explicitons les principales fonctionnalités et recommandations des constructeurs pour la gestion de l'AP des trois systèmes d'insulinothérapie en BF hybride actuellement disponibles en France (DBLG1, Medtronic 780G et Tandem Control-IQ). Ces trois systèmes en BF sont présentés dans la Section 1.3. Pour chaque système nous présenterons les adaptations insuliniques proposées pour l'AP et les éventuelles recommandations de « resucrage » en cas de prévision d'hypoglycémie.

Pour tous les systèmes, l'annonce de l'AP doit être faite « juste avant » l'AP, puisqu'elle induit d'emblée une augmentation du point de consigne glycémique, avec pour conséquence une correction « immédiate » par le dispositif de BF et le risque d'une sur-délivrance d'insuline au démarrage de l'AP.

1.7.2.1. Le système en BF hybride DBLG1 de Diabeloop et l'activité physique

Les autres caractéristiques du système DBLG1 sont présentées dans la section 1.3.4.

Ajustements des doses d'insuline en cas d'AP. Pour rappel, l'adaptation de l'algorithme de DBLG1 à l'AP ne concerne que **l'AP aérobie** (la plus fréquente). Lors de la déclaration d'une AP par le patient sur son smartphone, il est demandé au patient de préciser non seulement l'horaire de début de son AP, mais aussi son intensité (3 niveaux possibles : faible, modérée et intense) et sa durée (temps indiqué en minutes). Les deux paramètres, durée et intensité de l'AP, sont pris en compte sous la forme d'une matrice et elles seront affectés de

coefficients qui modulent les doses d'insuline des 3 éléments suivants du traitement : débits de base, bolus de correction et bolus repas.

NB : Il n'est en revanche pas prévu d'ajustement particulier en cas **d'AP anaérobie** et il faudra alors s'en remettre à l'autoapprentissage.

Gestion de l'annonce. L'AP ne peut être annoncée que le jour même de l'AP, en pratique entre 0h et 24h. En amont ou en aval de cette période (i.e. la veille ou le lendemain), l'AP ne peut pas en revanche être déclarée.

1 - Annonce en amont de l'AP

- **Si la déclaration de l'AP a bien eu lieu en amont de l'AP et au minimum 1h avant son début** (idéalement entre -2 et -1h avant le début de l'AP), la valeur cible avant le démarrage de l'AP est augmentée de 70 mg/dL (3,9 mmol/L). Cette anticipation de la déclaration de l'AP permet de démarrer l'AP à un niveau glycémique plus élevé que si elle n'avait pas été déclarée. De plus, l'algorithme va également s'assurer que le niveau glycémique qui a été atteint 15min avant le démarrage de l'AP est suffisant. Si le niveau glycémique n'est pas suffisant 15 min avant le début de l'AP (c'est-à-dire en pratique si taux de glucose est inférieure à 160 mg/dL, 8,9 mmol/L), alors un resucrage est recommandé (et le patient se verra recommander un resucrage avec une quantité précise de glucides à consommer)

- **Si la déclaration de l'AP a lieu en amont de l'AP mais tardivement, en pratique dans l'heure précédant cette activité (entre -1h et 0 min)**, alors le système ne fait qu'une recommandation de resucrage préventif si le niveau glycémique 15 min avant le début de l'AP est inférieur à 160 mg/dL (8,9 mmol/L), pour limiter le risque hypoglycémique.

2 - Annonce pendant l'AP ou au décours de l'AP

Dans le cas où le sujet aurait oublié de déclarer son AP, il est lui conseillé de le faire quand même, même a posteriori, pour ajuster l'administration d'insuline.

En cas de baisse de la glycémie pendant la période d'AP, ou au décours de celle-ci, si la survenue d'une hypoglycémie est prédite à un horizon de 2h, et que le débit de base a déjà été interrompu, alors le système va faire comme à l'ordinaire, une recommandation de resucrage en indiquant une quantité précise de glucides à consommer.

1.7.2.2. Le système en BF hybride MiniMed 780G de Medtronic et l'activité physique.

Les caractéristiques générales du système MiniMed 780G ont été présentées dans la section 1.3.5.

L'objectif glycémique est personnalisable et peut être de 100, 110 ou 120 mg/dL (soit 5,6, 6,1 et 6,7 mmol/L) (100 mg/dL est indiqué par défaut). Le débit de base est ajusté toutes les 5 minutes en fonction des valeurs du capteur. La cible de correction automatique est fixée à 120 mg/dL (6,7 mmol/L). Un bolus de correction automatique est délivré toutes les 5 minutes si le débit basal maximal est atteint et la valeur du capteur est supérieure ou égale à 120 mg/dL (6,7 mmol/L).

En cas d'Activité physique :

Il est possible de fixer temporairement un objectif plus élevé à 150 mg/dL (8,3 mmol/L).

Cet objectif peut être activé 1 à 2 h avant la pratique d'une activité physique ; lorsqu'il est activé, l'administration de bolus de correction automatique est désactivée. La durée de l'objectif temporaire peut aller de 30 min à 24H. Cet objectif temporaire peut être annulé en retournant dans le menu SmartGuard™.

1.7.2.3. Le système en BF hybride Tandem Control-IQ de Tandem Diabetes Care et l'activité physique.

Les caractéristiques générales du système Control-IQ ont été présentées dans la section 1.3.5.

L'algorithme CONTROL-IQ utilise la régression linéaire des 4 dernières mesures du système de MCG pour estimer la valeur de glycémie à 30 min. Une suspension et une reprise de l'administration d'insuline sont réalisées en fonction de la valeur contractuelle du niveau de glucose fourni par le capteur MCG ou d'une valeur prédite à 30 minutes.

Suspension :

L'administration d'insuline est suspendue (durée de suspension minimale de 5 minutes) si la valeur de glucose prévue dans 30 minutes est inférieure à 80 mg/dL (4,4 mmol/L) ou si la mesure contractuelle du capteur MCG est < 70 mg/dL (3,9 mmol/L). Au cours d'une telle suspension, tout bolus repas, bolus de correction ou bolus rapide sera poursuivi jusqu'à la

fin de celle-ci ; toute dose résiduelle (non administrée) d'un bolus prolongé sera annulée. Toute administration basale sera interrompue.

Reprise :

L'administration d'insuline reprend si (au moins une des possibilités suivantes est avérée) :

- la mesure contractuelle du capteur MCG augmente par rapport à la mesure précédente,
- la mesure MCG prévue à 30 minutes est > 80 mg/dL (4,4 mmol/L) même si celle-ci n'a pas augmenté par rapport à la mesure précédente,
- l'administration d'insuline a été suspendue pendant 2h dans un intervalle de 2h30.

Modalités de fonctionnement de l'algorithme CONTROL-IQ en situation habituelle :

Il est possible de démarrer ce mode AVANT le début de l'AP et de le laisser activé plusieurs heures APRES la fin de celle-ci. Ce mode « activité physique » n'évite pas forcément la survenue d'hypoglycémie, en particulier si l'intensité de l'AP est élevée. Dans ce cas, il est possible de programmer un schéma « sport » avec des basales plus faibles (-60 ou -80% par exemple), qui sera à activer/désactiver manuellement avant/après le sport.

		Activée	Activité Exercice Activée
	Corrige à l'aide d'un bolus de correction automatique si l'on prévoit une glycémie supérieure à ____ mg/dL	180	180
	Augmente l'administration de l'insuline basale si l'on prévoit une glycémie supérieure à ____ mg/dL	160	160
	Maintient les réglages du profil personnel actif quand les valeurs sont comprises entre ____ - ____ mg/dL	112.5-160	140-160
	Réduit l'administration de l'insuline basale si l'on prévoit une glycémie inférieure à ____ mg/dL	112.5	140
	Suspend l'administration de l'insuline basale si l'on prévoit une glycémie inférieure à ____ mg/dL	70	≤ 80

Figure 12. *Système Tandem Control-IQ : les modifications en cas d'AP (d'après les documents fournis par Dinno santé qui commercialise le dispositif Control IQ en France).*

Avec la technologie Control-IQ, la cible glycémique est plus élevée en cas d'annonce d'une AP : 140-160 mg/dL (7,8-8,9 mmol/L) contre 112.5-160 mg/dL (6,3-8,9 mmol/L) hors exercice. Par ailleurs, les ajustements prévus en cas d'AP visent à éviter les hypoglycémies :

- réduction du débit de base de la pompe dès que le niveau glycémique est inférieur à 140 mg/dL (7,8 mmol/L) (contre 112,5 mg/dL, 6,3 mmol/L, hors exercice),

- suspension de l'administration d'insuline basale si la glycémie prédite dans les 30 minutes est inférieure ou égale à 80 mg/dL (4,4 mmol/L) (contre 70 mg/dL, 3,9 mmol/L, hors exercice) (Figure 12).

1.7.2.4. Résultats des évaluations cliniques avec les différents dispositifs de BF existants

Les dispositifs de BF ont été testés en situation d'activité physique et certaines difficultés peuvent d'ores et déjà être soulignées, avec les MCG en particulier. Ainsi, alors que le temps de latence entre glycémie capillaire et taux de glucose interstitiel s'est beaucoup amélioré au repos, il augmente en revanche en cas d'AP et l'erreur relative à la moyenne (ou MARD, *Mean absolute relative difference*) est alors notablement réduite. Ce délai accru, associé à une moins bonne précision expose à un risque majoré d'hypoglycémie (Zaharieva D, Kamura T et al. 2019).

Une métaanalyse publiée récemment (Eckstein, Weilguni et al. 2021) a rassemblé les essais RCT publiés sur BF et AP (sélection de 1 474 études à partir des bases EMBASE, PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, and ISI Web of Science, entre janvier 1950 et janvier 2020 (ce qui peut sembler déjà « ancien », au regard du rythme des évolutions technologiques) ; *in fine*, seuls six essais contrôlés randomisés ont été conservés, impliquant un total de 153 participants atteints de DT1 de tous âges. Du fait de la conception des essais croisés, certaines études ont été incluses à plusieurs reprises si les interventions de BF ou celles de l'AP différaient. L'application de cette méthodologie a permis d'augmenter les comparaisons à un nombre total ajusté de 266 participants.

Il est apparu que le TIR sous BF était plus élevé que sous boucle ouverte (BO) en cas d'activité physique, avec une différence moyenne absolue (DMA) de 6,18 %, (IC 95 % : 1,99 à 10,38 %) en faveur de la BF avec 1h30 de plus dans le TIR. Dans une analyse de sous-groupes, la DMA était nettement meilleure avec la BF chez les enfants et adolescents *versus* les adultes [de 9,46% (IC 95% : 2,48 % à 16,45 %) chez les enfants et les adolescents, vs. 1,07 % (IC à 95 % : 0,81 % à 2,96 %) chez les adultes].

Ainsi, dans cette métaanalyse, la BF a modérément amélioré le TIR par rapport aux soins standards (BO) pendant l'exercice physique chez les sujets atteints de DT1, effet particulièrement prononcé chez les enfants et les adolescents. Les auteurs ont ensuite subdivisé les activités physiques en 3 grands types : vélo, jogging et ski (Figure 13). De façon générale, il semblerait que les AP aérobies (ex. bicyclette ergométrique) bénéficient davantage de la BF que les AP plus intermittentes comme le ski. Dans toutes les études, pour le jogging comme pour le ski, si même la différence n'est pas significative et qu'il y a un problème de taille de l'échantillon, la tendance reste néanmoins favorable à la BF. En conclusion, la BF donne moins d'hypoglycémies que la BO, même si, à ce stade, elle n'élimine pas totalement les hypoglycémies.

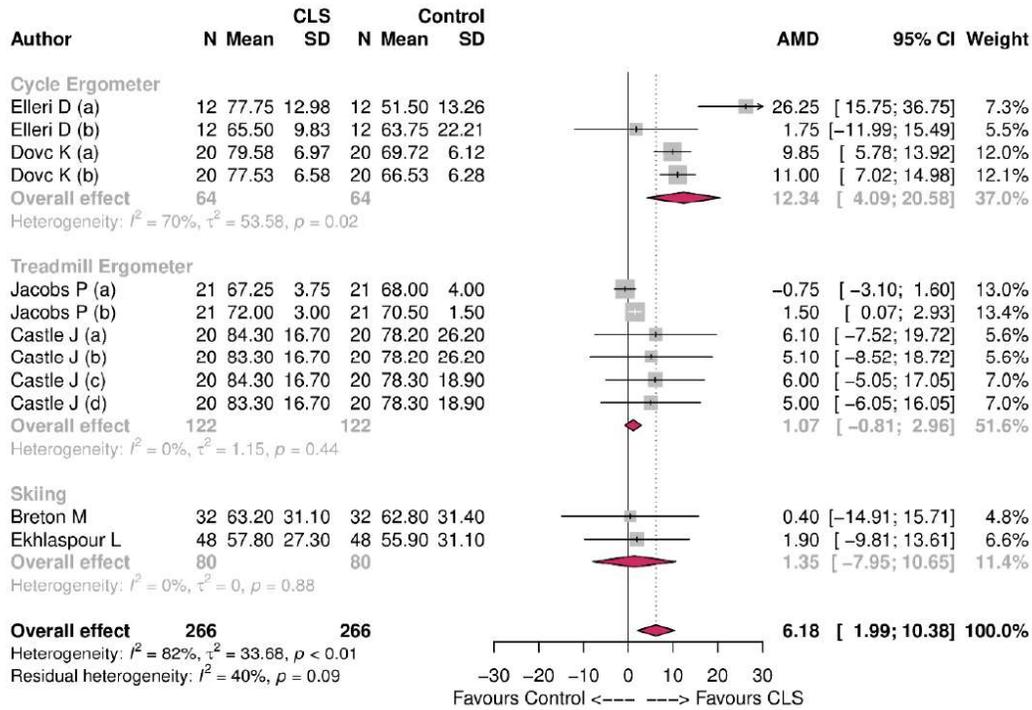
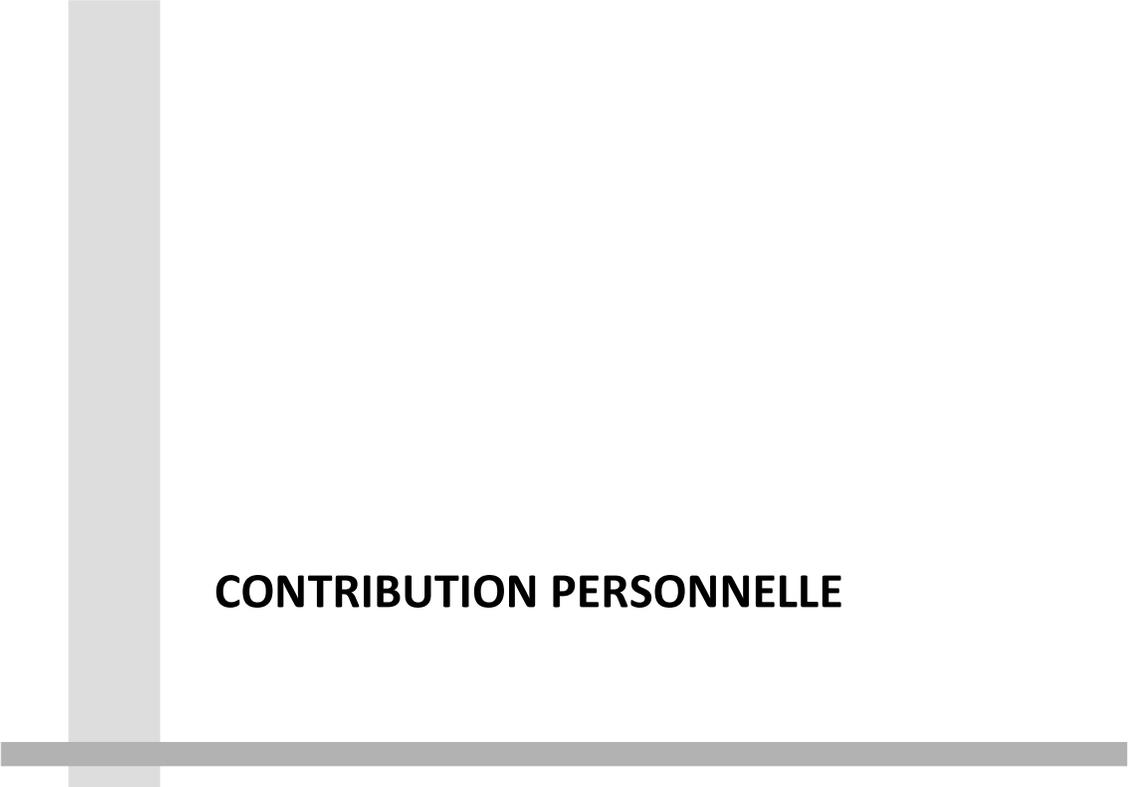


Figure 13. Efficacité des systèmes en BF (TIR) : analyse en sous-groupes suivant le type d'AP. CLS, closed loop systems; AMD, absolute mean difference (source: Eckstein, Weilguni et al. 2021).

En l'absence de recommandations officielles pour les systèmes en BF, seules sont disponibles les adaptations et réglages proposés par chaque constructeur pour son propre système (Tableau 4) (Franc, Schaepelynck et al. 2020; Leelarathna, Choudhary et al. 2021; Franc, Beltrand et al. 2022). Quoiqu'il en soit, avant la conception et l'émission de recommandations en cas d'AP, il est impératif de démontrer en amont l'efficacité et la sûreté des systèmes en BF, en études cliniques et en vie réelle, avec ou sans activité physique. C'est ce à quoi se sont attelés nos travaux présentés dans la Contribution personnelle.



CONTRIBUTION PERSONNELLE

Préambule. Ce chapitre présente ma contribution personnelle à la problématique de la gestion de l'activité physique en cas de thérapie en boucle fermée chez le sujet atteint de DT1. Il s'agit de quatre publications récentes (2019-2021). Néanmoins, mon intérêt pour ce sujet remonte à la fin des années 2000's.

En 2009, nous avons réalisé une étude observationnelle visant à améliorer, en les personnalisant, les algorithmes utilisés alors chez les sujets atteints de DT1, pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle, IF (35 patients, 4 mois, en vie réelle ; Franc, Dardari et al. 2009). Si cette étude ciblait la gestion des repas et des bolus prandiaux d'insuline, la précaution avait été naturellement prise de conseiller aux patients comme nous avons l'habitude de le faire une réduction de 30-50% de ces bolus en cas d'AP (modérée ou intense) subséquente prévue (voir aussi notre prise de position concernant l'AP chez les patients avec un DT1 : Duclos, Berne et al. 2019). Cette étude montrait que chez les patients atteints de DT1 traités par IF, l'utilisation de paramètres individualisés permettait des ajustements adaptés des doses d'insuline prandiale, associés à un bon contrôle de l'état postprandial (Franc, Dardari et al. 2009). Toutefois, l'AP n'était pas un critère spécifique de cette étude et son occurrence n'avait donc pas été enregistrée.

Vers l'activité physique. Cet aspect a été pris en compte en 2012, avec une étude observationnelle spécifiquement dédiée à la gestion de l'AP par les patients avec DT1 (traités par injections multiples). Cette étude avait pour objectif d'établir la pertinence d'algorithmes simples (implémentés sur un smartphone : le système Diabeo, qui a représenté une sorte de précurseur de notre pancréas artificiel par l'auto-adaptation des doses d'insuline qu'il proposait) d'ajustement de la dose prandiale d'insuline précédant l'AP, l'évaluation de l'intensité de la session étant réalisée par les patients eux-mêmes (Franc, Dardari et al. 2012). La conclusion de cette étude était que l'utilisation d'algorithmes simples pour ajuster les doses d'insuline en cas d'AP permettait une gestion appropriée de l'AP dans les conditions de la vie quotidienne (Franc, Dardari et al. 2012).

Plus récemment, en 2015, nous avons réalisé une étude pour valider les stratégies de prévention de l'hypoglycémie induite par une AP de courte durée (30 min) situation assez fréquente *via* l'ajustement de la dose d'insuline chez les patients adultes atteints DT1 sous thérapie par pompe (étude Diabrasport 1 : Franc, Daoudi et al. 2015). Le protocole de cette étude supervisée randomisée était relativement complexe et il n'est pas pertinent de le développer ici. Il intégrait toutefois 2 situations qui nous semblent devoir être traitées

différemment suivant que cette AP avait lieu à distance (> 3 heures) ou proche d'un repas (< 3 heures). Au premier ordre, les conclusions en étaient que pour limiter le risque hypoglycémique lié à l'AP sans recourir à un « resucrage » (compléments glucidiques), les meilleures options étaient (i) de réduire le débit de base de la pompe de 80 % ou d'arrêter la pompe (exercice modéré ou intense, à distance du repas), et (ii) pour un exercice modéré réalisé 90 min après le déjeuner de réduire le bolus prandial plutôt que le débit de base (Franc, Daoudi et al. 2015 ; voir aussi Duclos, Berne et al. 2019). La validation en vie réelle des algorithmes de gestion de l'AP issus de Diabrasport 1 est en cours avec l'étude Diabrasport 2 dont je suis la coordinatrice (étude multicentrique, randomisée croisée, 49 patients adultes inclus, 5 semaines par patient). Diabrasport 2 est maintenant terminée et l'analyse statistique vient de nous en parvenir. En ce qui concerne la gestion de l'AP sous insulinothérapie pour les sujets atteints de DT1 (hors boucle fermée), j'ai contribué à la prise de position de la SFD et à l'établissement des recommandations associées (Duclos, Berne et al. 2019).

Vers la boucle fermée. En parallèle à mon activité clinique, au-delà de l'insulinothérapie intensive « conventionnelle » (injections et pompes), mon activité de recherche s'est orientée à partir de 2011 vers le développement d'un dispositif de délivrance automatisé d'insuline dont Diabeo (système d'aide à la décision pour le calcul de la bonne dose d'insuline) avait été un précurseur. Nous avons travaillé dès 2011 en partenariat avec le CEA à l'élaboration d'un algorithme de gestion automatisée d'insuline, grâce à un financement obtenu d'Aviesan. Les étapes successives du projet ont été en 2012 la création d'une base de données patients, et après une première version de l'algorithme par le CEA, sa validation in silico sur la base de l'université de Virginie. Dès fin 2013 début 2014, les différents composants (pompe et capteur) ont été intégrés au dispositif, pour une validation de la preuve de concept (SP6.0).

J. 'ai ainsi participé en 2014 à une étude préliminaire (Diabeloop WP 6.0) établissant la pertinence, en phase post-prandiale, de l'une des premières versions de l'algorithme en BF hybride de Diabeloop qui a fait tout au long de son développement, l'objet d'améliorations successives. Dans ce contexte, l'étude démontrait que l'algorithme initial (Diabeloop v1) était aussi efficace que les réglages « manuels », sans exposer davantage au risque hypoglycémique (Quemerais, Doron et al. 2014). Un test de boucle fermée automatisée a ensuite été conduit à l'hôpital sur 24h (SP6.1) auquel j'ai participé et dont le résultat a fait

l'objet d'une présentation au congrès international de l'ATTD (Franc S, ATTD, 2015). Par ailleurs le développement de ce dispositif a fait l'objet de la création d'une start-up Diabeloop en vue de poursuivre le développement de ce dispositif de boucle fermée et d'en assurer la commercialisation. Comme plusieurs autres dispositifs de Délivrance automatisée d'insuline déjà assez avancés dans leur développement avaient montré une amélioration du contrôle glycémique la nuit, il nous a semblé important de confronter d'emblée notre dispositif de BF, désigné désormais comme « DBLG1 » - pour DBL de génération 1- de la société Diabeloop à des situations plus difficiles de la journée comme les repas, notamment lorsqu'ils sont conséquents, et l'activité physique. Ces situations difficiles ont été testées dans l'étude SP6.2, qui a fait l'objet de présentations aux congrès internationaux de l'ADA et de l'ATTD et qui a fait par la suite l'objet d'une publication qui sera rapportée dans ce travail de thèse.

En 2018, j'ai contribué à l'étude pilote à domicile (Diabeloop WP7) visant à tester le dispositif en conditions de vie réelle auquel était ajouté un télésuivi à la demande des autorités de santé en termes d'efficacité et de sécurité. Cette étude a fait l'objet d'une présentation au congrès de l'ADA 2018 et a été sélectionnée pour être présentée en conférence de presse (S Franc, au nom du Consortium Diabeloop, ADA 2018). Cette étude pilote - première partie de l'étude SP7 qui figurera dans mon travail de thèse- a montré que la thérapie en BF pourrait être potentialisée par un télésuivi (pour l'ajustement personnalisé des réglages de l'algorithme) (Benhamou, Huneker et al. 2018).

Enfin, j'ai activement contribué sous la coordination du professeur PY Benhamou, à l'élaboration de recommandations détaillées pour la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée ((Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français, Franc, Schaepelynck et al. 2020 () visant à accompagner l'arrivée de la boucle fermée dans les services hospitaliers et à définir la réorganisation des soins qu'elle implique tant du côté des patients – par la définition de nouveaux parcours de soins- que du côté des équipes soignantes dont le métier s'en trouve transformé et qui doivent s'adapter rapidement à cette évolution majeure de la prise en charge et développer une expertise clinique et technologique autour des différents dispositifs existants, afin d'être à même d'accompagner les patients qui sont de plus en plus nombreux à en être équipés.

Une partie de ce travail de thèse devrait être valorisé par la publication, en cours, d'un chapitre de l'Encyclopédie Médicale et Chirurgicale consacré à l'insulinothérapie en boucle fermée (Franc, Beltrand et al. 2022). J'ai également contribué à une étude chez le patient atteint de diabète instable, présentant une indication théorique à la transplantation d'îlots pancréatiques. (Benhamou, Lablanche et al. 2021). Cette étude a permis de montrer qu'une version de DBLG1 spécifiquement configurée pour traiter ce type de de DT1 (version DBLHU) permettait d'améliorer significativement le contrôle glycémique de ces patients, sans effets indésirables.

Objectifs du travail de thèse :

Les quatre études de recherche clinique présentées ci-après sont les études principales auxquelles j'ai contribué pour le développement du dispositif de pancréas artificiel français, le système en BF hybride DBLG1 de Diabeloop.

Ces études ont pour objectifs d'établir :

- L'efficacité et la tolérance de ce système, avec un essai pivot (**Article 1 : Benhamou, Franc et al. 2019**) et un essai « soft launch », associé à la mise à disposition « expérimentale » du système auprès de certains de nos services hospitaliers (**Article 2 : Amadou, Franc et al. 2020**), ce qui explique que cet essai ait été désigné aussi sous le terme de pré-lancement,
- L'efficacité de ce système dans des situations difficiles en particulier en cas d'AP susceptible alors d'induire des hypoglycémies, avec une étude pilote (**Article 3 : Hanaire, Franc et al. 2020**), et une analyse post-hoc de l'essai WP7 (**Article 4 : Franc, Benhamou et al. 2021**).

Les trois premières études rapportées (la quatrième étant une analyse post-hoc de la première) ont été conduites dans des populations de sujets atteints de diabète de type 1 aux caractéristiques assez comparables. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans le cadre de ces trois études sont résumés en annexe 1 de ce document.

2.1. Études d'efficacité et tolérance du système DBLG1 (2 publications)

Après une très longue période de maturation entre les années 60 et 2010 (Cobelli, Renard et Kovatchev 2011 ; Hovorka 2011), les nombreuses études de R&D menées depuis pour le développement de la « thérapie en boucle fermée » ont permis des avancées considérables, tant sur le plan technique que sur le plan clinique (León-Vargas, Arango Oviedo et al. 2022 ; voir Section 3). Comme le montrent les résultats des méta-analyses conduites chez l'adulte comme chez l'enfant, les systèmes d'insulinothérapie en boucle fermée grâce à leur automatisation et à leurs performances, améliorent le contrôle glycémique (Tableau 2). A ce titre, ils devraient permettre aux sujets atteints de DT1 d'atteindre les objectifs glycémiques recommandés qui paraissaient jusqu'alors difficiles à atteindre (comme par exemple un TIR, temps dans la cible, supérieur à 70%, Tableau 1). Dans ce contexte, mes travaux, évoqués précédemment en préambule (*Vers la boucle fermée*), m'ont amenée à travailler de façon approfondie avec le système DBLG1.

2.1.1. Article 1 : Essai pivot (Benhamou, Franc et al. 2019)

Les systèmes automatisés d'administration d'insuline en BF sont en passe de devenir un traitement standard pour les patients atteints DT1. Dans cet essai pivot, nous avons cherché à évaluer si le système DBLG1 améliorait le contrôle glycémique par rapport à la thérapie par pompe assistée par capteur (SAP).

2.1.1.1. Introduction. L'essai Diabeloop-WP7 a comparé l'amélioration du contrôle glycémique des patients atteints de DT1 avec le système DBLG1 par rapport à la thérapie (standard) par pompe assistée par capteur (SAP, *Sensor-assisted pump therapy*) (Benhamou, Franc et al. 2019). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en ouvert et croisée, qui a été menée sur une durée de 3 mois avec un grand nombre de patients (n = 68). Cette étude a été réalisée en conditions de vie réelle, les patients ayant la libre possibilité de poursuivre leurs activités habituelles, activités physiques incluses.

2.1.1.2. Méthodes. Les participants à l'étude répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Patients atteints de DT1 adultes (âgés de ≥ 18 ans).
- DT1 d'une durée minimale de deux ans.
- Patients traités par pompe à insuline externe pendant au moins 6 mois.
- Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 10 % ou moins (86 mmol/mol).
- Conscience des épisodes hypoglycémiques préservée (Score de Gold ≤ 4) et absence d'hypoglycémies sévères dans les 12 mois précédant la participation à l'étude.
- Besoins en insuline de ≤ 50 U par jour.

Après une période de *run-in* de 2 semaines (avec SAP), les patients ont été randomisés en deux groupes (DBLG1 ou SAP) pendant une première période de 12 semaines, suivie d'une période de wash-out de 8 semaines, puis d'une seconde période croisée (SAP ou DBLG1) pendant 12 semaines.

Le critère d'évaluation principal était le TIR = 70-180 mg/dL ou 3,9 – 10,0 mmol/L de glucose interstitiel. Les principaux critères secondaires étaient l'évolution du temps passé en hypoglycémie (TBR, time-below-range, glucose interstitiel <70 mg/dL ou 3,9 mmol/L) et du taux d'HbA1c à 3 mois. L'analyse d'efficacité a été conduite pour tous les patients ayant

terminé les deux périodes de traitement (mITT, *modified Intention to treat*). L'analyse de sécurité a été réalisée chez tous les patients ayant été exposés à l'un ou l'autre des deux traitements (SAP/DBLG1) au moins une fois au cours de l'étude. L'étude WP7 a été enregistrée auprès de ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT02987556.

La Figure 3 illustre le port par un sujet du système Diabeloop DBLG1 utilisé dans l'essai WP7. Il est composé d'un module de commande (installé sur smartphone Motorola dédié, sous Android), un capteur/transmetteur de glucose (Dexcom G5) et une pompe-patch à insuline (pompe CellNovo initialement remplacée en cours d'étude pendant la période de *wash-out* par la pompe Kaleido, avec réservoir de 200 unités).

Il est important de mentionner que dans cette étude, à la demande des instances de régulation et de sécurité (ANSM), la sécurité du dispositif DBLG1 et son utilisation ont été renforcés par une supervision à distance, assurée par des infirmières expertes à l'aide d'une plateforme web générant des messages d'information sécurisés (MIS) automatiques et qui intervenaient selon une procédure structurée.

2.1.1.3. Résultats. Au total, 71 patients ont été évalués, dont 68 patients éligibles ont été affectés aléatoirement au Groupe 1 (Témoin, traité par insulinothérapie en boucle ouverte par pompe assistée de capteur, n = 35) ou au Groupe 2 (Boucle fermée, système Diabeloop DBLG1, n = 33). Cinq patients ont abandonné durant la période de « wash-out » du « cross-over » (n = 1 grossesse ; n = 4 retraits de consentement) (Figure 14).

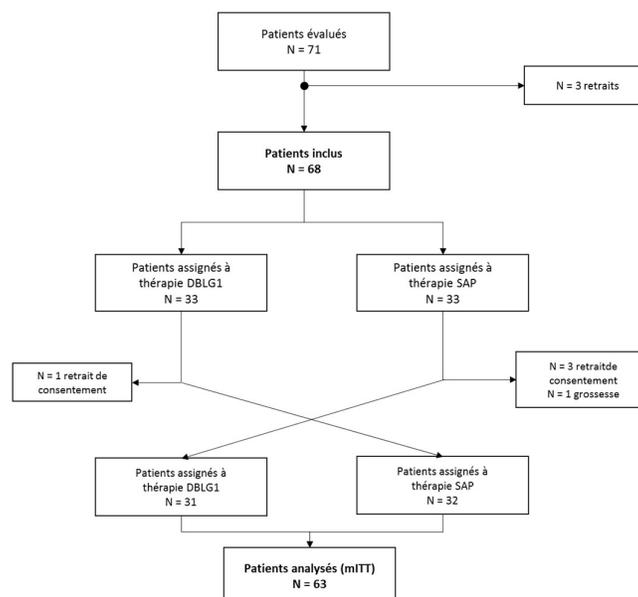


Figure 14. Protocole de l'étude WP7

Les caractéristiques cliniques et démographiques initiales des participants sont présentées dans le Tableau 7. Parmi les 63 patients, aucun n'avait de macroangiopathie diagnostiquée, vingt (32 %) avaient une rétinopathie, et six (9,5 %) avaient une microalbuminurie positive permanente (témoignant d'une néphropathie incipiens). Enfin, il faut mentionner que la plupart des patients inclus (92 % (soit 58/63)) avaient déjà été initiés à l'insulinothérapie fonctionnelle et au comptage de glucides.

Tableau 7. Caractéristiques démographiques et cliniques des participants (population mITT)

	Patients (N = 63)
Age (années)	48,2 ± 13,4
Genre féminin	39 (62 %)
Durée du diabète (années)	28,0 ± 13,6
IMC (kg/m²)	24,8 ± 3,5
HbA_{1c} (%)	7,6 ± 0,9
Insuline totale (U/j)	36,9 ± 8,9

Données présentées sous la forme moyenne ± ET (écart-type) ou nombre de patients (%). mITT, modified intention-to-treat.

In fine, 63 patients ont terminé les deux périodes de traitement et ont été inclus dans l'analyse mITT. A 3 mois de suivi :

- La valeur moyenne du TIR était significativement plus élevée dans le groupe DBLG1 (68,5 ± 9,4 %) que dans le groupe SAP (59,4 ± 10,2 %), correspondant à un gain significatif de 9,2 %, soit 2 h et 12 min ($P < 0,0001$).
- La valeur moyenne du TBR était significativement plus basse dans le groupe DBLG1 (2 ± 2,4 %) que dans le groupe SAP (4,3 ± 2,4 %), correspondant à une différence significative de - 2,4 % [95% CI -3,0 to -1,7], $P < 0,0001$.
- La valeur moyenne d'HbA_{1c} a diminué de 0,29% dans le groupe DBLG1 et de 0,14 % dans le groupe SAP, soit une différence moyenne de - 0,15% (-0,33 to 0,03; $p=0,098$).

Cinq épisodes hypoglycémiques sévères sont survenus dans le groupe DBLG1 et trois épisodes sont survenus dans le groupe SAP (tous étaient associés à des dysfonctionnements matériels ou à une erreur humaine).

Le système DBLG1 a été fonctionnel pendant 84 % de la période de traitement de 12 semaines (70/84 jours). Les dysfonctionnements techniques observés relevaient (i) d'un seul composant (pompe, capteur ou terminal dans 39,6% des cas), (ii) de la décision de l'utilisateur (10,2 % des cas), ou (iii) de ces deux causes (50,2 % des cas).

2.1.1.4. Limitations de l'étude.

Un des éléments de discussion est que, du fait de la nécessité d'une télésurveillance mise en place à la demande des autorités de santé françaises pour des raisons de sécurité, on ne peut exclure que cette télésurveillance ait contribué aux résultats bénéfiques obtenus avec le dispositif DBLG1 vs pompe assistée de capteur. On peut toutefois rappeler que cette télésurveillance était ici centrée sur la sécurité, sur l'assistance technique et l'adaptation des paramètres de l'algorithme mis à la disposition du patient dans l'interface utilisateur mais qu'elle n'avait pas vocation à assurer un accompagnement et un coaching à distance des patients. Toutefois, il aurait été intéressant en théorie d'avoir un bras comparateur sans télésurveillance pour pouvoir juger de l'effet propre du dispositif sur le contrôle glycémique. Outre l'absence de témoin approprié pour une évaluation correcte de l'effet de la télésurveillance une autre limitation de l'étude était l'absence d'évaluation des facteurs psychosociaux et humains dans cette étude. Au vu de l'impact du système DBLG1 sur les excursions et la variabilité glycémiques, il aurait été intéressant d'identifier et d'analyser d'éventuels sous-groupes de patients, « répondeurs » et « non-répondeurs » à l'insulinothérapie en BF. A ce stade, cette analyse reste à réaliser, mais il est clair qu'elle pourrait, le cas échéant, potentialiser la portée clinique des résultats, en premier lieu pour ce qui concerne le choix des patients à qui la boucle fermée pourrait être recommandée.

2.1.1.5. Conclusion. Le système d'insulinothérapie en boucle fermée DBLG1 améliore significativement le contrôle glycémique par rapport aux systèmes d'insulinothérapie en boucle ouverte (pompes à insuline assistées par capteur), et il est bien toléré. Malgré ses limites, cette étude RCT/pivot WP7 s'est avérée fondamentale puisqu'elle (i) elle a démontré l'efficacité (avec amélioration significative des objectifs glycémiques : TIR, TBR, TAR et HbA1c) et la sûreté du système DBLG1 (aucun événement hypoglycémique ou hyperglycémique sévère lié au système DBLG1, ni aucun épisode d'acidocétose diabétique), et (ii) elle a conditionné l'obtention de l'agrément HAS obtenu en 2020 (section 1.3.4).

Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial



Pierre-Yves Benhamou, Sylvia Franc, Yves Reznik, Charles Thivolet, Pauline Schaepeylnck, Eric Renard, Bruno Guerci, Lucy Chaillous, Celine Lukas-Croisier, Nathalie Jeandrier, Helene Hanaire, Sophie Borot, Maeva Doron, Pierre Jallon, Ilham Xhaard, Vincent Melki, Laurent Meyer, Brigitte Delemer, Marie Guillouche, Laurene Schoumacker-Ley, Anne Farret, Denis Raccah, Sandrine Lablanche, Michael Joubert, Alfred Penforis, Guillaume Charpentier, on behalf of the DIABELOOP-WP7 Trial Investigators*



Summary

Background Closed-loop insulin delivery systems are expected to become a standard treatment for patients with type 1 diabetes. We aimed to assess whether the DiabeLoop Generation 1 (DBLG1) hybrid closed-loop artificial pancreas system improved glucose control compared with sensor-assisted pump therapy.

Methods In this multicentre, open-label, randomised, crossover trial, we recruited adults (aged ≥ 18 years) with at least a 2 year history of type 1 diabetes, who had been treated with external insulin pump therapy for at least 6 months, had glycated haemoglobin (HbA_{1c}) of 10% or less (86 mmol/mol), and preserved hypoglycaemia awareness. After a 2-week run-in period, patients were randomly assigned (1:1) with a web-based system in randomly permuted blocks of two, to receive insulin via the hybrid closed-loop system (DBLG1; using a machine-learning-based algorithm) or sensor-assisted pump therapy over 12 weeks of free living, followed by an 8-week washout period and then the other intervention for 12 weeks. The primary outcome was the proportion of time that the sensor glucose concentration was within the target range (3.9–10.0 mmol/L) during the 12 week study period. Efficacy analyses were done in the modified intention-to-treat population, which included all randomly assigned patients who completed both 12 week treatment periods. Safety analyses were done in all patients who were exposed to either of the two treatments at least once during the study. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02987556.

Findings Between March 3, 2017, and June 19, 2017, 71 patients were screened, and 68 eligible patients were randomly assigned to the DBLG1 group (n=33) or the sensor-assisted pump therapy group (n=35), of whom five dropped out in the washout period (n=1 pregnancy; n=4 withdrew consent). 63 patients completed both 12 week treatment periods and were included in the modified intention-to-treat analysis. The proportion of time that the glucose concentration was within the target range was significantly higher in the DBLG1 group (68.5% [SD 9.4]) than the sensor-assisted pump group (59.4% [10.2]; mean difference 9.2% [95% CI 6.4 to 11.9]; p<0.0001). Five severe hypoglycaemic episodes occurred in the DBLG1 group and three episodes occurred in the sensor-assisted pump therapy group, which were associated with hardware malfunctions or human error.

Interpretation The DBLG1 system improves glucose control compared with sensor-assisted insulin pumps. This finding supports the use of closed-loop technology combined with appropriate health care organisation in adults with type 1 diabetes.

Funding French Innovation Fund, DiabeLoop.

Copyright © 2019 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

The development of continuous glucose monitoring at the start of the 21st century provided new hope for better outcomes in the management of type 1 diabetes. Although continuous glucose monitoring-assisted insulin pump therapy and multiple daily injections combined with continuous glucose monitoring have become the standard regimen, these treatments do not fulfil the expectations of professionals and patients, in terms of metabolic outcomes and quality of life.¹ For the past decade, remarkable achievements have been made in the field of

automated insulin delivery devices, which, in 2017, led to the approval of the first hybrid closed-loop system following a pivotal, non-randomised, safety trial.^{2,3} Randomised trials were reviewed in two meta-analyses^{4,5} suggesting that the artificial pancreas system could increase the proportion of time spent in the optimal glucose range by 10 percentage points, reduce the time spent in hypoglycaemia by half, and improve HbA_{1c} by 0.3 percentage points. However, only five trials^{6–10} lasted longer than 4 weeks, involving 229 patients in total. Additional knowledge is needed regarding the metabolic

Lancet Digital Health 2019; 1: e17–25

See Comment page e2

*Members listed in appendix

Department of Endocrinology, Grenoble University Hospital, INSERM U1055

(Prof P-Y Benhamou MD, S Lablanche MD), Laboratoire d'électronique des technologies de l'information, F-38000 (M Doron, P Jallon), Grenoble Alpes University, Grenoble, France; Department of Diabetes, Sud-Francilien Hospital, Corbell-Essonnes, France (S Franc MD, Prof A Penforis MD); Paris Sud University, Paris, France

(Prof A Penforis); Department of Endocrinology, University of Caen Côte de Nacre Regional Hospital Center, Caen, France (Prof Y Reznik MD, Prof M Joubert MD); Department of Endocrinology, Diabetology, Nutrition, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (Prof C Thivolet MD); Department of Diabetology, Marseille University Hospital, Marseille, France

(P Schaepeylnck MD, Prof D Raccah MD); Department of Endocrinology, Diabetology, Nutrition, Montpellier University Hospital, UMR CNRS 5203, INSERM U1191, University of Montpellier, Montpellier, France (Prof E Renard MD, A Farret MD); Department of Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, Lorraine University Hospital, Vandoeuvre Lès Nancy, France (Prof B Guerci MD, L Schoumacker-Ley MD); Department of Endocrinology, Diabetology, Nutrition, L'Institut du Thorax, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France (L Chaillous MD, M Guillouche MD); Department of Endocrinology, Diabetology,

Reims University Hospital, Reims, France (C Lukas-Croisier MD, Prof B Delemer MD); Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France (Prof N Jeandier MD, L Meyer MD); Department of Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, Toulouse University Hospital, Toulouse, France (Prof H Hanaire MD, V Melki MD); Department of Endocrinology, Nutrition and Diabetes, Besançon University Hospital and Franche-Comté University, Besançon, France (S Borot MD); and Center for Study and Research for Improvement of the Treatment of Diabetes, Bioparc-Genopole Evry-Corbell, Evry, France (S Franc MD, G Charpentier MD, Ilham Xhaard PhD)

Correspondence to: Prof Pierre-Yves Benhamou, Department of Endocrinology, Grenoble University Hospital, INSERM U1055, Grenoble Alpes University, Grenoble 38042, France
pybenhamou@chu-grenoble.fr

See Online for video

See Online for appendix

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed from database inception to Nov 5, 2018, for randomised trials published in English using the terms ("artificial pancreas" OR "closed-loop") AND ("type 1 diabetes mellitus" OR "diabetes") AND ("outpatient" OR "home") AND ("randomised" OR "randomised controlled trial"). We limited our analysis to studies of 4 week duration or longer of single hormone systems in adult outpatients. We identified five randomised trials that lasted 4, 6, 8, or 12 weeks. Three of the trials were done using successive versions of the same algorithmic system. Three studies featured a day-and-night closed-loop delivery system and two studies investigated evening-and-night or night only automated delivery. Four trials had a crossover design, and one trial had a parallel group design. Three studies included patients with baseline glycated haemoglobin (HbA_{1c}) ranging from 8.1 to 8.5% (65–69 mmol/mol), one study included patients with HbA_{1c} less than 7.5% (<58 mmol/mol), and one study included patients with a mean baseline HbA_{1c} of 7.5% (58 mmol/mol). Closed-loop insulin delivery was associated with an increased proportion of time spent within the glucose target range (3.9–10.0 mmol/L; 8.6–12.2 percentage point improvement in the overnight studies and 10–11 percentage point improvement in the day-and-night studies), and a reduction in hypoglycaemia. Three studies showed a reduction in HbA_{1c}, ranging from 0.25 to 0.36% (2.73–3.93 mmol/mol). Remote monitoring was implemented in two studies, but its modality and impact were not reported.

Added value of this study

To our knowledge, our study is the first randomised controlled trial of an approved closed-loop system with CE marking. To date, this study is the largest randomised crossover trial of a

closed-loop system in an ambulatory setting, and the second largest trial. To date, no controlled studies have assessed the use of the closed-loop systems for longer than 12 weeks (24 h per day). This is the largest trial, with the longest duration to date, to assess tubeless patch pumps. The Diabeloop Generation 1 (DBLG1) system is an original, comprehensive solution to a clinical need, integrating a patch-pump, a glucose sensor, and a command module hosting a hybrid algorithm with customisation settings, which was combined with real-time remote monitoring in this study. This original closed-loop system was associated with a significant improvement in the proportion of time that glucose concentration was within the target range (3.9–10 mmol/L) compared with sensor-assisted pump therapy, and a significant reduction in the percentage of time glucose concentration was within the hypoglycaemic range. The closed-loop system was associated with improvements across the whole range of baseline HbA_{1c} values: patients at risk of hyperglycaemia spent a longer time within the target glucose range, and patients with low glucose values at baseline spent a reduced proportion of time in the low glucose range (<70 mg/dL [<3.9 mmol/L]). We included adult patients with type 1 diabetes with a broad range of HbA_{1c} concentrations at baseline, which indicates that results could be generalisable to real-life settings.

Implications of all the available evidence

Hybrid closed-loop insulin delivery, combined with remote monitoring, improves glycaemic control and reduces hypoglycaemic risk in adult patients with type 1 diabetes, without severe hypoglycaemia unawareness. Results from our study reinforce data reported by other groups and strongly support the use of closed-loop technology in routine practice.

and safety outcomes, the definition of optimal indications and responders, and the organisation of health-care delivery associated with the artificial pancreas system. The Diabeloop Generation 1 (DBLG1) system features a hybrid, single hormone closed-loop device, which was reinforced by structured remote monitoring for this study. The primary aim of this study was to assess whether the DBLG1 system provides better glycaemic control than usual sensor-assisted insulin pump therapy over a 12-week period. A video abstract is available online.

Methods

Study design and participants

We did a multicentre, open-label randomised controlled crossover study at 12 university hospitals in France (appendix). Adult patients (aged ≥ 18 years) were eligible if they had type 1 diabetes for 2 years or longer, glycated haemoglobin (HbA_{1c}) of 10% or less (86 mmol/mol), preserved hypoglycaemia awareness (Gold score ≤ 4),¹¹ insulin requirements of 50 U per day or less, and had

been treated with external insulin pump therapy for at least 6 months. Eligible patients also had to live in an area covered by a Global System for Mobile communications network. Patients who had severe hypoglycaemia in the previous 12 months were excluded. Full inclusion and exclusion criteria are described in the appendix.

The institutional review board Comité de Protection des Personnes (French Committee for the Protection of Persons participating in biomedical research) approved the study and the trial was authorised by the French National Safety Authority (ANSM). All patients provided signed written informed consent. The study protocol is available in the appendix (p 19).

Randomisation and masking

Eligible participants who still met criteria after the run-in period were randomly assigned (1:1) to receive insulin treatment via the hybrid closed-loop DBLG1 system followed by sensor-assisted pump therapy, or vice versa.

After the run-in period, randomisation was done using an automated web-based program (ClinInfo, Lyon, France) with random permuted blocks of two, stratified by site. Investigators and participants were not masked to treatment allocation.

Procedures

After screening and inclusion, patients entered a 2-week run-in period, during which time they were trained to use the interventional insulin pump (Cellnovo Generation 1; Cellnovo, Paris, France) and the continuous glucose monitoring device at home. After this period, compliant patients who satisfied a competency and safety checklist (appendix) were randomly assigned.

Patients then received insulin via either the hybrid DBLG1 system (closed-loop; DBLG1 group) for 12 weeks or the sensor-assisted pump therapy (open-loop; sensor-assisted pump therapy group) for 12 weeks, in the order assigned at randomisation, with an 8-week washout period in between.

Patients assigned to the sensor-assisted pump therapy group returned to their usual treatment with their own pump, combined with a Dexcom G5 Mobile continuous glucose monitoring system (Dexcom, San Diego, CA, USA). Participants were free to activate or shut off sensor alarms and no recommended thresholds were used for high-glucose and low-glucose alarms.

Patients assigned to the DBLG1 group in the first 12 week treatment period used the Cellnovo insulin patch-pump managed by the Diabeloop application (Regulation v201704.20; Diabeloop, Paris, France) installed on an android smartphone (Motorola Moto E XT1524, Motorola, Chicago, IL, USA) and connected to the Dexcom G5 continuous glucose monitoring system using Bluetooth Low Energy technology. At the start of the closed-loop period, at the request of the ANSM, patients were admitted to the local hospital research facility for 48 h to receive training on closed-loop insulin delivery, whereby a dedicated nurse taught patients how to use the various components of the system (sensor, pump, smartphone) and how to respond to an alarm. The nurse was then responsible for remote monitoring and phone interaction with the given patient. Remote monitoring was implemented at the request of the ANSM. Customisation of the closed-loop system required it to be tuned through eight settings (appendix), which was done during this initial 48 h stay. The DBLG1 system, which combines an algorithm based on machine-learning within a physiological framework with an expert system and self-learning algorithms, is a hybrid closed-loop device that requires the patient to record carbohydrate intake semi-quantitatively, and intensity and duration of planned physical activities. Details on the algorithm and customisation, remote monitoring, and generation of automatic text messages have been published previously¹² and are described in the appendix. Target glucose concentration was set at 6.05 mmol/L (110 mg/dL). After

48 h, patients were discharged and returned home, and followed-up remotely for a period of 12 weeks. In both the DBLG1 and sensor-assisted pump therapy groups, hospital visits were scheduled at weeks 1, 3, 6, 9, and 12 to download data from the command terminal or Dexcom receiver, to monitor adverse events, and to complete satisfaction questionnaires.

During the washout period, patients returned to their usual pump treatment and stopped using Dexcom G5 continuous glucose monitoring, but were free to use previous continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring, if any. All participants used their usual, fast-acting insulin analogue (lispro, aspart, or glulisine); ultra-fast acting aspart was not allowed. During the first 12-week treatment period, three severe hypoglycaemic events were reported and reviewed by the Data Safety and Monitoring Board (appendix). A fault in a safety sensor of the Cellnovo pump was identified. In agreement with the regulatory authority (ANSM), the study protocol was amended and patients used the Kaleido insulin patch-pump (ViCentra, Utrecht, Netherlands) in the second 12-week treatment period (appendix), but otherwise remained unchanged. The washout period was extended to 30 weeks to enable implementation of this modification.

Outcomes

The primary outcome was the percentage of time spent in the 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL) glucose target range based on continuous glucose monitoring during the 12-week treatment period.¹³ The secondary efficacy outcomes were the percentage of time sensor glucose concentration was within the optimal target range (4.4–7.8 mmol/L [80–140 mg/dL]), time with glucose concentrations in hypoglycaemia (<70 mg/dL) during the 12-week treatment period (measured by continuous glucose monitoring, defined by any threshold crossing <3.9 mmol/L [<70 mg/dL], 3.3 mmol/L [60 mg/dL], and 2.8 mmol/L [50 mg/dL]), and time with glucose concentrations in hyperglycaemia (>10.0 mmol/L [180 mg/dL], >13.9 mmol/L [250 mg/dL], and >16.7 mmol/L [300 mg/dL]), during 24 h and during the night (defined as 0000 h to 0600 h), mean sensor glucose concentration during each 12-week period (calculated as mean of each 24 h interval), HbA_{1c} measured at the beginning and end of each treatment period, coefficient of variation of glucose (calculated as mean of each 24 h interval), low and high blood glucose index and blood glucose risk index during each 12-week treatment period, and total insulin intake (units of insulin delivered by pump), and the number and the amount of carbohydrate intakes during the last week of each period. Data regarding insulin intakes, as well as ingested carbohydrates for prevention or treatment of hypoglycaemia will be reported elsewhere.

Safety outcomes were the number of severe hypoglycaemic events (>360 mg/dL [20 mmol/L]) or significant

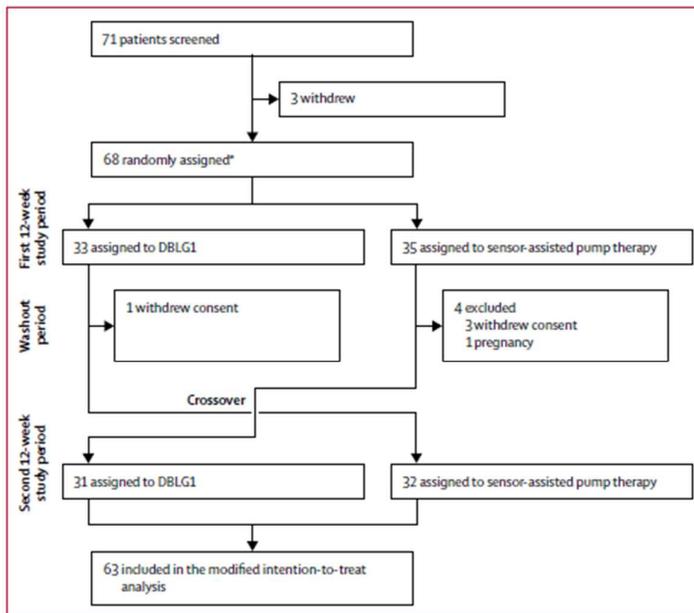


Figure 1: Trial profile
 The median duration of the washout period was 30 weeks (IQR 25.9-31.7) and ranged from 16 to 45 weeks. DBLG1=Diabeloop Generation 1. *Four patients did not participate in the run-in phase because they had previous experience with the DBLG1 system.

mITT population (n=63)	
Sex	
Women	39 (62%)
Men	24 (38%)
Age, years	48.2 (13.4)
Bodyweight, kg	70.8 (11.0)
Body-mass index, kg/m ²	24.8 (3.5)
Duration of diabetes, years	28.0 (13.6)
HbA _{1c} , %	7.6 (0.9)
HbA _{1c} , mmol/mol	59.4 (9.8)
Total daily insulin, U per day	36.3 (8.9)

Data are n (%) or mean (SD). mITT=modified intention-to-treat. HbA_{1c}=glycated haemoglobin.

Table 1: Baseline characteristics of the mITT population

ketosis [plasma ketone >3 mmol/L]), the number of severe hyperglycaemic episodes (capillary blood glucose ≥ 20.0 mmol/L [360 mg/dL]) or significant ketoacidosis (plasma ketone >3 mmol/L), number of hypoglycaemic episodes (defined by any crossing of 70 mg/dL [3.9 mmol/L], 60 mg/dL [3.33 mmol/L], or <54 mg/dL [3 mmol/L] glucose thresholds), number of severe hypoglycaemic events requiring intervention of a third party for sugaring, number of severe hypoglycaemic events with loss of consciousness, number of hospital admissions for severe hypoglycaemia or ketoacidosis, the

number of sugarings and amount of carbohydrate intake in the last week of each treatment period, and the number of technical incidents causing interruptions of the closed loop.

Additional outcomes were the percentage of time spent in the closed-loop functional mode and assessed patient satisfaction using the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire and three visual analogical scales testing satisfaction, ease of use, and pleasantness of the system.

Sensitivity analysis was done to test the robustness of the results. We also did post-hoc analyses investigating the potential impact of remote monitoring, and the relationships between baseline HbA_{1c}, sensor glucose levels, and the primary outcome.

Statistical analysis

The statistical analysis plan was defined before database lock. The analysis was done by a contract research organisation (RCTs, Lyon, France) using SAS software (version 9.4). Efficacy analyses were done in the modified intention-to-treat population, which included all randomly assigned patients who completed both 12-week treatment periods. Safety analyses were done in all randomly assigned patients who were exposed to either of the two treatments at least once during the study. We based our power calculation on previous trials of the DBLG1 system.¹⁴ We calculated that a sample size of 50 patients would provide 94% power at the 5% significance level to detect a difference between the closed-loop treatment period (assumption 77.8%) and the open-loop treatment period (assumption 71.5%). Accounting for dropouts, we increased the target recruitment number to 71 patients.

Comparisons of continuous outcomes between the closed-loop and open-loop periods were done using a mixed model for repeated measures. The model included the treatment group (closed-loop vs open-loop) and the treatment period as fixed effects and the patient as a random effect. The model was adjusted for HbA_{1c} level at the beginning of each treatment period and site.

Since distributions of percentage of time spent in the different glucose target ranges were close enough to the parametric assumptions, the mixed model was used for the primary analyses. We did not adjust for multiple comparisons within the secondary endpoints.

To evaluate the robustness of the results, sensitivity analyses were done using the same model with log-transformed data on the percentage of time spent in hypoglycaemia, hyperglycaemia, and within the different target ranges. We also did a sensitivity analysis of the change of device, required for safety reasons, by adding the treatment-by-period interaction in the primary model of the primary endpoint. We did a prespecified per-protocol analysis to examine the primary and secondary outcomes when algorithm regulation was active.

This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02987556.

	DBLG1 (n=63)	SAP (n=63)	Paired difference* (95% CI)	p value
Time spent at glucose concentration				
3.9–10.0 mmol/L†	68.5% (9.4)	59.4% (10.2)	9.2% (6.4 to 11.9)	<0.0001
4.4–7.8 mmol/L	39.3% (7.9)	33.5% (7.9)	5.8% (3.7 to 7.9)	<0.0001
>10.0 mmol/L	29.5% (10.2)	36.3% (10.2)	-6.8% (-9.7 to -3.9)	<0.0001
>13.9 mmol/L	7.4% (6.3)	11.7% (6.3)	-4.3% (-6.2 to -2.4)	<0.0001
>16.7 mmol/L	2.4% (3.1)	4.3% (3.1)	-2.0% (-3.0 to -1.0)	0.0002
<3.9 mmol/L	2.0% (2.4)	4.3% (2.4)	-2.4% (-3.0 to -1.7)	<0.0001
<3.3 mmol/L	0.8% (0.8)	2.0% (1.6)	-1.3% (-1.6 to -0.9)	<0.0001
<2.8 mmol/L	0.2% (0.8)	0.7% (0.8)	-0.5% (-0.7 to -0.3)	<0.0001
HbA _{1c} change from baseline‡	-0.29% (0.6)	-0.14% (0.6)	-0.15% (-0.33 to 0.03)	0.098
HbA _{1c} change from baseline‡ (mmol/mol)	-3.20 (5.7)	-1.57 (5.6)	-1.63 (-3.57 to 0.31)	0.098
Glucose concentration (mmol/L)	8.7 (0.8)	9.1 (0.8)	-0.4 (-0.6 to -0.1)	0.012
Coefficient of variation of sensor glucose (%)	31.0 (3.9)	33.3 (3.9)	-2.3 (-3.1 to -1.5)	<0.0001
LBGI	0.6 (0.8)	1.1 (0.8)	-0.5 (-0.6 to -0.4)	<0.0001
HBGI	6.7 (2.4)	8.4 (2.4)	-1.7 (-2.6 to -0.9)	0.0001
BGRI	7.3 (2.4)	9.5 (2.4)	-2.2 (-3.0 to -1.4)	<0.0001

Data are mean (SD) or mean difference (95% CI). No significant period effect was observed. DBLG1=Diabeloop Generation 1. SAP=sensor-assisted pump. HbA_{1c}=glycated haemoglobin. LBGI=low blood-glucose index. HBGI=high blood-glucose index. BGRI=blood-glucose risk index. *Adjusted for baseline HbA_{1c} and site. Mean difference of closed-loop period minus open-loop period. †Primary endpoint. ‡Baseline defined as the start of each treatment sequence.

Table 2: 24 h glucose control during closed-loop and control periods based on sensor glucose measurements (modified intention-to-treat analysis set)

Role of the funding source

The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Between March 3, 2017, and June 19, 2017, 71 patients were screened for eligibility, three of whom withdrew before entering the run-in period. Four participants had previous experience with the DBLG1 system and thus did not participate in the run-in period. Overall, 68 patients were randomly assigned (33 to the DBLG1 and 35 to sensor-assisted pump). Six patients were randomly assigned at each of the 12 treatment centres, with the exception of two centres where five and three patients were recruited, respectively. Of the 68 patients who were randomly assigned, five dropped out during the washout period, one because of pregnancy and four who withdrew consent. The remaining 63 patients completed both 12-week treatment periods and were included in the modified intention-to-treat (mITT) analysis set (figure 1). The last patient visit was completed on Aug 28, 2018. The median duration of the washout period was 30 weeks (IQR 25.9–31.7; range 16–45 weeks). Because of safety concerns around the device used in the first 12-week period of DBLG1, an alternate device was used after the crossover in the second 12-week period. A sensitivity analysis of the primary endpoint revealed no carryover effect ($p=0.96$) or period effect ($p=0.28$; appendix), which indicated that results from sensitivity analyses were similar and confirmed the robustness of the primary outcome results.

Baseline characteristics of patients are summarised in table 1. Baseline HbA_{1c} was 7.6% (SD 0.9; 59.4 mmol/mol [SD 9.8]; range 5.7–9.6% [39–81 mmol/mol]; distribution shown in the appendix). Of the 63 patients, none had macroangiopathy, 20 (32%) had retinopathy, and six (9.5%) had permanent positive microalbuminuria (incipiens nephropathy). 58 (92%) of 63 patients had experience in flexible insulin therapy and carbohydrate counting.

Primary and secondary outcomes are summarised in table 2. 24 h sensor glucose profiles for the whole 12-week period in each group are shown in figure 2. The proportion of time spent with glucose within the target range of 3.9–10.0 mmol/L was higher in the DBLG1 group (68.5% [SD 9.4]) than the sensor-assisted pump therapy group (59.4% [10.2]) with a mean difference of 9.2% (95% CI 6.4–11.9; $p<0.0001$). Mean sensor glucose concentration was reduced by -0.4 mmol/L (-7.2 mg/dL; -0.6 to -0.1; $p=0.012$) in the DBLG1 group. For patients in the DBLG1 group, time spent in hypoglycaemia was significantly lower than the sensor-assisted pump group (2.0% [SD 2.4] vs 4.3% [2.4]; mean difference -2.4% [95% CI -3.0 to -1.7]; $p<0.0001$ for time spent below 3.9 mmol/L; table 2). Mean HbA_{1c} was reduced by 0.29% (3.2 mmol/mol; SD 0.6) in the DBLG1 group and 0.14% (1.57 mmol/mol; 0.6) in the sensor-assisted pump therapy group with a mean difference of -0.15% (-0.33 to 0.03; $p=0.098$). Patients with higher HbA_{1c} concentrations at baseline had greater improvements in the proportion of time glucose concentration was within the target range than did patients with lower baseline HbA_{1c} concentrations (appendix). A post-hoc analysis showed that patients

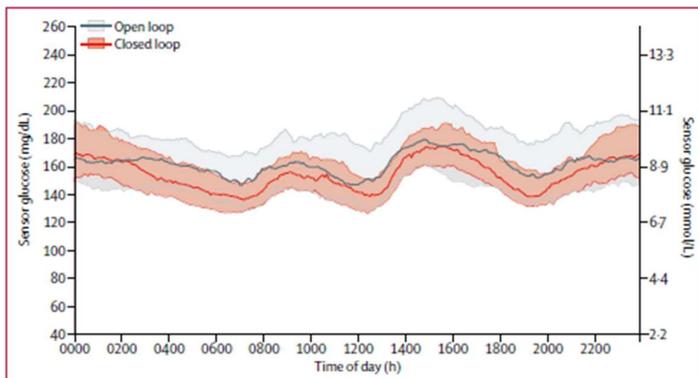


Figure 2: Median (IQR) sensor glucose concentrations during closed-loop and control periods for the 24 h duration over the study period
The solid red line and red shaded areas represent the closed-loop period. The solid dark grey line and grey shaded areas represent the control period.

	Closed-loop period (n=68)	Control period (n=68)
Diabetic ketoacidosis	0	0
Severe hyperglycaemia	9*	0
Severe hypoglycaemia	5†	3‡

Data are number of events. Severe hyperglycaemia was defined as capillary blood glucose >20 mmol/L. Severe hypoglycaemia was defined as intervention of a third party for correction of hypoglycaemia. *Five severe hyperglycaemic events occurred in one patient, and four severe hyperglycaemic events occurred in three patients. †Three severe hypoglycaemia events (one event in three patients) occurred during the first 12 week treatment period due to hardware dysfunction and two events (one event in two patients) occurred during the second 12 week treatment period due to human error. ‡Two severe hypoglycaemia events (one event in two patients) occurred during the first 12 week treatment period and one severe event occurred in one patient during the second 12 week treatment period.

Table 3: Serious adverse events in the safety analysis set

with the highest continuous glucose concentrations during the 12-week sensor-assisted pump therapy sequence had the largest improvements in the time glucose concentration was within the target range during the 12-week DBLG1 period (appendix). Patients who spent the highest proportion of time within the low glucose range (<70 mg/dL) during the sensor-assisted pump therapy sequence had the greatest reduction in time spent in hypoglycaemia during the DBLG1 period (appendix).

17 serious adverse events occurred during both 12-week treatment periods (table 3). None of the 17 events were associated with inappropriate algorithmic recommendation. No patients had ketoacidosis, but nine severe hyperglycaemic events were reported (all in the DBLG1 group) and eight severe hypoglycaemic events were reported (five in the DBLG1 group and three in the sensor-assisted pump therapy group). No patients were admitted to hospital during the two treatment periods. The nine severe hyperglycaemic events occurred in four different patients (five events in one patient) during the

second treatment sequence and were all associated with hardware (tubing, cannula, or pump). Analysis of the five severe hypoglycaemic events in the DBLG1 group showed incorrect bolus dosing as a result of a patient overriding the system (n=1), an error in pairing the pump with the handset at initiation of the closed-loop period between two patients sharing the same room (n=1), and a pump malfunction (n=3). The two severe hypoglycaemic events due to human error occurred during the second 12-week treatment period with the Kaleido device and the three severe hypoglycaemic events due to pump malfunctions occurred during the first 12-week treatment period with the Cellnovo pump. All severe metabolic events that occurred outside of hospital settings were detected by remote monitoring and addressed by the generation of automatic text messages followed by phone contact between the nurse and patient or family. Investigators were then informed by nurses.

Insulin was delivered in functional closed-loop mode for a median of 83.8% (IQR 72.3–89.3) of the closed-loop 12-week treatment period. In a prespecified per-protocol analysis of the primary endpoint including all 63 patients, similar results to those of the mITT analysis were observed (DBLG1 69.9% [SD 9.4] vs sensor-assisted pump therapy 59.3% [9.4], mean difference 10.6% [95% CI 7.9–13.3]; p<0.0001; appendix).

Overall, the DBLG1 closed-loop system was non-functional for 16.2% of the 12-week treatment period due to technical malfunction of a single component (pump, sensor, or handset; 39.65% of cases), as a result of the user's decision (10.2% of cases), or due to both technical dysfunction and the user's decision (50.2% of cases).

To analyse the potential impact of remote monitoring (post-hoc analysis), we separated the 12-week period into three 4-week periods. We also separated the modifications in settings of the algorithm directly available in the patient user interface of the DBLG1 system into three categories according to their frequency of use. The number of modifications in the eight settings of the algorithm per patient (mean 10.6 adjustments per patient during the entire 12-week period [SD 0.8]) gradually decreased between weeks 1–4 and weeks 9–12 and the number of text messages leading to a phone call to the patient also decreased (mean 4.2 text messages per patient received by nurses during the entire 12-week period [SE 3.5]; appendix). However, the proportion of time spent with glucose concentration within a given range did not differ across the three time periods. No clinically significant differences were identified in metabolic outcomes associated with the frequency of modifications in algorithm settings (appendix).

The mean target glucose concentration, set by default at 6.05 mmol/L, and adjusted manually by the user or automatically by the algorithm throughout the 12 week treatment period, was 6.36 mmol/L (SD 1.0; range per patient 5.6–6.9 mmol/L).

4 h of training was sufficient to teach patients how to use the system and no early side-effects were observed. All investigators and patients agreed that the 48 h inpatient initiation stay was unnecessary.

No significant differences were identified between the DBLG1 group and the sensor-assisted pump group with regard to Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire outcomes or the three visual analogue scales (appendix).

Discussion

This multicentre, open-label, randomised crossover trial showed that the DBLG1 system can improve the proportion of time spent within the recommended glucose target range over a period of 12 weeks compared with sensor-assisted pump therapy. The improvement observed (9.2% increase) is similar to that reported by previous randomised outpatient trials of the same duration^{8,30} and a non-randomised trial of another approved closed-loop device,²³ which all used a single hormone approach.

This trial also showed a significant reduction in time spent in hypoglycaemia. Although the crossover design might have led to inappropriate estimation of the risk of hypoglycaemia,¹⁵ this bias was reduced by the long washout period of our trial. The absence of recommended thresholds for low-glucose alarms in the sensor-assisted pump group might have unfavourably influenced the number of hypoglycaemic events in this group. Previous research has shown the use of a dual hormone approach with results suggesting a reduced incidence of hypoglycaemia,^{16,17} but long-term data are still needed. Further improvements might affect the proportion of time spent in the functional closed-loop mode, (83.8% in our trial vs 71–88% in previous outpatient studies^{18–20}). To increase the time spent in the functional closed-loop mode, improvements in the reliability and integration of the technical components of the system, including the pump and sensor, will be required. Diabeloop is the integrator of the system, which comprises the handset manufactured by Diabeloop, the pump, and continuous glucose monitoring. Thus, future modifications of the system could possibly integrate other pumps or continuous glucose monitoring.

Our metabolic results were obtained using a system that combined a closed-loop device with remote monitoring, as requested by French regulatory authorities. Previous trials of closed-loop systems^{1,6,7,18} have included remote monitoring. In the 6-week overnight trial of the MD-Logic artificial pancreas system,⁶ remote monitoring led to 86 phone calls to the patients, mostly associated with safety issues. The DiAs system¹⁸ allows remote monitoring that was assessed in a trial of intense outdoor exercise. To the best of our knowledge, this monitoring was a safety measure and was not associated with modifications in algorithm settings. In a 2018 trial¹⁰ of closed-loop insulin delivery, although automated monitoring was not implemented, contact (visit, phone,

mail) with investigators was four times more frequent in the experimental group than in the control group. In a previous trial of the MiniMed 670G system,¹⁹ remote monitoring enabled some settings of the algorithm to be tuned, mostly during the first weeks and months of the trial, which could have affected whether the closed loop was active or not.

On the basis of our trial design, it is possible that remote monitoring partly contributed to the improved outcome. Telemonitoring of adult patients with type 1 diabetes was shown to be associated with reduced HbA_{1c}.²⁰ Our remote monitoring was centralised and focused on safety, technical support, and adaptation of algorithm settings available to the patient in the user interface of the DBLG1 system. No motivational or behavioural support was provided. Most of the modifications of command settings were done during the first 4 weeks of our trial. Although improvement in metabolic outcomes was observed at the early stages following initiation of treatment via the closed-loop system, we hypothesise that system setting adjustments could have contributed to the outcomes observed. However, the proportion of time glucose concentration was within the target range did not improve with time, or in patients with more frequent adjustments.

Modifications of command settings, which are part of the design of the system, contribute to its originality and adaptability to various metabolic phenotypes. Whether adjustments are made through remote monitoring or during face-to-face visits is dependent on health care organisation. In the near future, some settings of the algorithm might be tuned automatically, with the aid of deep-learning long-term algorithms. An uncontrolled trial²¹ showed that automated, cloud-based algorithmic adaptation of basal rate (every week) and carbohydrate ratios (every month) was safe and feasible. Human factors should be taken into account. A paediatric study²² reported that continuous glucose monitoring with remote monitoring could reduce fear of hypoglycaemia and improve other psychosocial metrics including quality of life in parents of children with type 1 diabetes, whereas these qualitative outcomes were not improved in previous continuous glucose monitoring studies without remote monitoring.²³ Remote monitoring raises ethical issues associated with confidentiality that should not be neglected.²⁴

Our trial was among the largest multicentre studies to date, involving 12 centres across France, in which the majority of investigators did not have experience in closed-loop therapy. Thus, centralised remote monitoring was a useful adjunct to the necessary technical and educational training of patients. Although the regulation algorithm and the command software were found to be safe and reliable in our trial, we observed severe metabolic events that were associated with human error or malfunctioning hardware. In our study, five of nine adverse events associated with pump malfunction

or hardware occurred in a single patient. Cannula and tubing-related issues represent major limitations of pump therapy and might expose future patients naive to pump treatment to some initial metabolic hazards, without appropriate support and education. Fault detection algorithms might be able to efficiently detect insulin infusion set failures²⁵ and these will be implemented in the future DBLG1 system.

Overall, these reports and our data suggest that professional and human support is needed by some patients in the early phase of closed-loop initiation, which can be provided by transient remote monitoring. Furthermore, tuning of the algorithm might become automatic through autolearning technologies in the near future. Additional studies are needed to confirm whether remote monitoring is useful for the implementation of closed-loop therapy and, if so, to define its optimum modalities (ie, short vs long duration, local vs centralised, all vs selected patients).

The next challenge is to obtain medical insurance coverage, first in Europe then the USA, and to propose practical settings for the implementation of closed-loop therapy. For this purpose, economic data will be needed. Implications of our findings are important in this perspective. Improvements in the time spent within the target glucose range were recently validated using the Diabetes Control Complications Trial dataset and was shown to be strongly associated with the risk of microvascular complications.^{26,27} The hazard rate for the development of retinopathy and microalbuminuria was increased by 64% and 40%, respectively, for each 10 percentage points lower than the mean time in range (41%). Additionally, satisfaction outcomes still need to be addressed. No differences in satisfaction were identified between the groups in our study; however, it might be meaningful to develop specific clinical metrics to assess satisfaction.²⁸

Improvement in HbA_{1c} was not statistically significant in our study. Four previous 12-week home trials^{18,20,21} showed a reduction in HbA_{1c} ranging from 0.30 to 0.50%. Our results might be associated with mean baseline HbA_{1c}, which was lower than in two previous controlled trials (7.6% vs 8.3 to 8.5%),^{8,20} although another two previous uncontrolled trials^{12,22} only included patients with a mean baseline HbA_{1c} of 7.0%. In our study, 69.9% of patients had a baseline HbA_{1c} below 8% (<64 mmol/mol). A previous trial of closed-loop insulin therapy¹⁰ showed that reduction in HbA_{1c} was higher in patients with higher baseline HbA_{1c} values than patients with lower baseline HbA_{1c} values. Our data also showed a positive correlation between improvement in outcome and baseline HbA_{1c}. Improvements were observed across the whole range of baseline HbA_{1c} values: patients with hyperglycaemic concern spent a longer time in the target glucose range, and patients with lower glucose values at baseline spent a reduced proportion of time in the low glucose range.

Although the sensitivity analysis showed our results were robust, and both models of pump, when functioning nominally, had good delivery precision, the main effect of switching models between the two sequences was a reduced risk for sudden hypoglycaemic events.

Overall, the main limitations of our study were the absence of an appropriate control for a proper assessment of the effect of remote monitoring, no evaluation of psychosocial and human factors, and the fact that we did not use a parallel group design, which would have provided more information with regard to the effect on HbA_{1c}. Further studies will also address the effect of carbohydrate, protein, and fat intake, and physical activity, with their respective algorithmic management.

In conclusion, we observed that the use of the DBLG1 system, comprising a patch-pump, a glucose sensor, a hybrid closed-loop regulation algorithm and combined with a remote monitoring, improved glucose control in real life conditions for 12 weeks in adult patients with type 1 diabetes with variable HbA_{1c} concentrations at baseline. These clinically relevant findings support the use of closed-loop technology combined with appropriate health care organisation in adults with type 1 diabetes.

Contributors

P-YB, SF, YR, CT, PS, ER, BG, LC, NJ, HH, SB, IX, BD, DR, AP, and GC designed the study. IX and GC wrote the protocol and liaised with regulatory authorities. P-YB, SF, YR, CT, PS, ER, BG, LC, CL-C, NJ, HH, SB, VM, LM, BD, MG, LS-L, AF, DR, SI, MJ, AP, and GC were involved with patient enrolment and follow-up. P-YB, SF, YR, CT, PS, ER, BG, LC, NJ, HH, SB, AP, and GC interpreted data. IX monitored data. P-YB wrote the manuscript. SF, YR, CT, PS, ER, BG, LC, NJ, HH, SB, SI, MJ, AP, and GC edited the manuscript. MD and PJ engineered the algorithm.

Declaration of interests

P-YB has received speaker honoraria from Abbott, Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, and Sanofi and served on advisory board panels for Abbott, Roche, Medtronic, Dexcom, Insulet, Eli Lilly, Novo Nordisk, and Sanofi. SF declares congress invitations from Sanofi, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Abbott, and Boehringer; has received speaker honoraria from Lilly and Novo Nordisk; has served on advisory board panels for Novo Nordisk, Roche, and Sanofi; and owns shares in DiabeLoop SA. YR declares congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Medtronic, Insulet, Novo Nordisk, Sanofi, and Eli Lilly. CT has received speaker honoraria from Abbott, Eli Lilly, and Sanofi and has served on advisory board panels for Abbott, Roche, and Medtronic. PS declares congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Roche. ER has received grants from Abbott, Dexcom, Insulet, Roche, and Tandem; and received consultancy fees from Menarini Diagnostics, Abbott, Air Liquide, Becton-Dickinson, Cellnovo, Dexcom, Eli Lilly, Insulet, Johnson & Johnson, Medtronic, Novo-Nordisk, Roche, and Sanofi-Aventis. BG reports congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Medtronic, Eli Lilly, Dexcom, and Roche. LC reports congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Medtronic, Eli Lilly, Novo Nordisk, and Sanofi. CL-C declares congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Insulet, Eli Lilly, Medtronic, NovoNordisk, and Vitalaire. NJ discloses congress invitations, speaker honoraria, and consultancy fees from Lilly, Sandoz, and Roche and advisory board fees from Sanofi. HH has received congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Johnson & Johnson, Medtronic, and Roche. SB has received congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Johnson & Johnson, Medtronic, and Roche. VM received speaker honoraria from Abbott, and Novo-Nordisk. LM has received congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Novo Nordisk, Abbott, MSD, and Eli Lilly. BD has received congress invitations from Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Novartis, and board fees or speaker honoraria from Sanofi, Eli Lilly, Novo Nordisk, and Abbott. MG has

received congress invitations from Eli Lilly, Novo Nordisk, IIVI Medical, and Sanofi. LS-I has received congress invitations from Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Abbott, and Servier; has received speaker honoraria from Eli Lilly; and is a co-investigator on clinical trials for Roche and Sanofi. AF has received congress invitations from Novo Nordisk. DR has received congress invitations, honoraria, and consultancy fees from AstraZeneca, Janssen, Lilly, Novartis, NovoNordisk, and Sanofi. SI has received speaker honoraria from Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, and Insulet and has served on advisory board panels for Medtronic. MJ received expenses for congress accommodations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Medtronic, Sanofi, Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, MSD, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Air Liquide, and Lifescan. AP has received congress invitations, speaker honoraria, and consultancy fees from Abbott, Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, and has served on advisory board panels for Abbott, Insulet, Novo Nordisk, and Sanofi. GC has received congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Dexcom, Medtronic, and owns shares in DiabeLoop SA. MD, PJ, and IX declare no competing interests.

Data sharing

The DiabeLoop Trial Investigators agree to share de-identified individual participant data, the study protocol, and the statistical analysis plan with academic researchers 3 months after publication. Proposals should be directed to kerbonac@free.fr.

Acknowledgments

This study was funded by the French Innovation Fund and DiabeLoop. The DiabeLoop Trial Investigators thanks Roman Hovorka and Gosia Wilinska for providing access to their in silico simulator. We thank the patients for their participation and the staff of all clinical research centres involved in this study.

References

- Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; **38**: 971–78.
- 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**: 1407–08.
- 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.
- Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al. 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.
- Bekiaris 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.
- 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.
- Kropff J, Del Favero S, Place J, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 939–47.
- 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.
- 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.
- Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; **392**: 1321–29.
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; **17**: 697–703.
- Benhamou PY, Hunecker E, Franc S, Doron M, Charpentier G, the DiabeLoop Consortium. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 DiabeLoop study. *Acta Diabetol* 2018; **55**: 549–56.
- Maahs DM, Buckingham BA, Castle JR, et al. Outcome measures for artificial pancreas clinical trials: a consensus report. *Diabetes Care* 2016; **39**: 1175–79.
- Hanaire H, Franc S, Borot S, et al. DiabeLoop closed-loop does better than sensor-augmented pump on blood glucose control during 3 days with gastronomic dinners: a randomized crossover trial in patients with T1D. 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes; Paris; Feb 15–18, 2017. 044.
- Garg SK, Brazg RL, Bailey TS, et al. Hypoglycemia begets hypoglycemia: the order effect in the ASPIRE in-clinic study. *Diabetes Technol Ther* 2014; **16**: 125–30.
- Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; **19**: 713–20.
- El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017; **389**: 369–80.
- Breton MD, Chernavvsky 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.
- Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, et al. Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the MiniMed 670G System. *Diabetes Care* 2018; **41**: 789–96.
- Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care* 2011; **34**: 533–39.
- Dassau E, Pinsky JE, Kudva YC, et al. Twelve-week 24/7 ambulatory artificial pancreas with weekly adaptation of insulin delivery settings: effect on hemoglobin A1c and hypoglycemia. *Diabetes Care* 2017; **40**: 1719–26.
- Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The use of continuous glucose monitoring with remote monitoring improves psychosocial measures in parents of children with type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2018; **41**: 2641–43.
- Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to 10 years. *Diabetes Care* 2012; **35**: 204–10.
- Quintal A, Messier V, Rabasa-Lhoret R, Racine E. A critical review and analysis of ethical issues associated with the artificial pancreas. *Diabetes Maab* 2019; **45**: 1–10.
- Forlenza GP, Deshpande S, Ly TT, et al. Application of zone model predictive control artificial pancreas during extended use of infusion set and sensor: a randomized crossover-controlled home-use trial. *Diabetes Care* 2017; **40**: 1096–102.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019; **42**: 400–05.
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; **41**: 2370–76.
- Weissberg-Benchell J, Hood K, Laffel L, et al. Toward development of psychosocial measures for automated insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol* 2016; **10**: 799–801.

Benhamou, Franc et al. 2019 : L'Appendice supplémentaire de cet article représente 138 pages (les résultats et tableaux additionnels représentant néanmoins 15 pages), donc un volume trop important pour être inséré dans ce document de Doctorat : nous renvoyons donc le lecteur intéressé à l'url correspondante ([https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(19\)30003-2/fulltext#supplementaryMaterial](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(19)30003-2/fulltext#supplementaryMaterial)).

2.1.2 Article 2 : Essai pilote (Amadou, Franc et al. 2021)

L'étude précédente (étude pivot, **Article 1**) démontre l'efficacité et la sûreté du système en BF hybride DBLG1. Ces résultats remarquables et très encourageants ont été obtenus en conditions partiellement supervisées (visites au centre hospitalier toutes les deux semaines, et télésurveillance –voir **Article 1**). L'étude présentée ci-dessous visait à confirmer l'efficacité et la sûreté du système DBLG1 en conditions de vie réelle, avec 25 patients adultes qui ont bénéficié du système durant 6 mois (**Article 2**).

2.1.2.1. Objectif. Étudier en conditions de vie réelle l'efficacité et la sécurité du système en BF DBLG1 chez des patients atteints de DT1.

2.1.2.2. Méthodes. Vingt-cinq (25) patients atteints de DT1 traités par pompe et MCG pendant 1 an ont été inclus dans l'étude (dans deux centres hospitaliers). Après une période de boucle ouverte où ils étaient équipés de leur pompe habituelle et d'un capteur de glucose Dexcom G6 (prévue pour durer une semaine), les patients ont reçu le système DBLG1. Le critère d'évaluation principal était l'augmentation du temps passé dans l'objectif glycémique de 70 à 180 mg/dL soit 3,9 à 10,0 mmol/L (TIR, temps dans la cible) à 6 mois de traitement. Les critères secondaires principaux étaient l'évolution du temps passé en hypoglycémie (TBR, time-below-range, glucose interstitiel <70 mg/dL ou 3,9 mmol/L, et glucose interstitiel <54 mg/dL ou 3,0 mmol/L, ci-après notés TBR-70 et TBR-54, respectivement), du temps passé en hyperglycémie (>180 mg/dL, 10,0 mmol/L) et du taux d'HbA1c, entre t0 et 6 mois.

2.1.2.3. Résultats. Données de base : la valeur moyenne (\pm écart type) d'âge des patients était de $43,0 \pm 13,8$ ans, la durée moyenne du diabète était de 19 ans, 76 % des patients étaient de sexe féminin ; la valeur moyenne initiale du TIR (avant le passage au dispositif DBLG1) était égale à $53,0 \pm 16,4\%$ et le taux moyen d'HbA1c était égal à $7,9 \pm 0,9\%$ (N = 24 ; un patient a cessé d'utiliser le système après deux mois).

A six mois de suivi :

- La valeur moyenne du TIR a augmenté significativement à 69,7 % (+17,2 %, $P < 0,0001$). Le pourcentage de patients avec TIR > 70 % est passé de 8 à 58 %.
- La valeur moyenne d'HbA1c a diminué significativement à 7,1 % (-0,8 %, $P < 0,001$),

- La valeur moyenne du TBR-70 a diminué significativement de 2,4 à 1,3 % ($P = 0,03$). Le pourcentage de patients avec TBR-70 < 4 % est passé de 80 à 100 %.
- La valeur moyenne du TBR-54 a diminué faiblement et non significativement (0,32 à 0,24 %, NS).
- La valeur moyenne du temps passé en hyperglycémie a diminué significativement (42 à 29%, $P < 0,001$).

La Figure 15 reprend l'évolution individuelle des principaux paramètres, sous la forme de trajectoires entre la ligne de base et l'évaluation après 6 mois de suivi pour le critère principal (TIR), et les critères secondaires HbA1c, TBR et TAR (*time-above-range*).

Le système était en mode fonctionnel pendant 85% du temps (153/180 jours). Aucun événement indésirable grave n'a été observé au cours de l'étude.

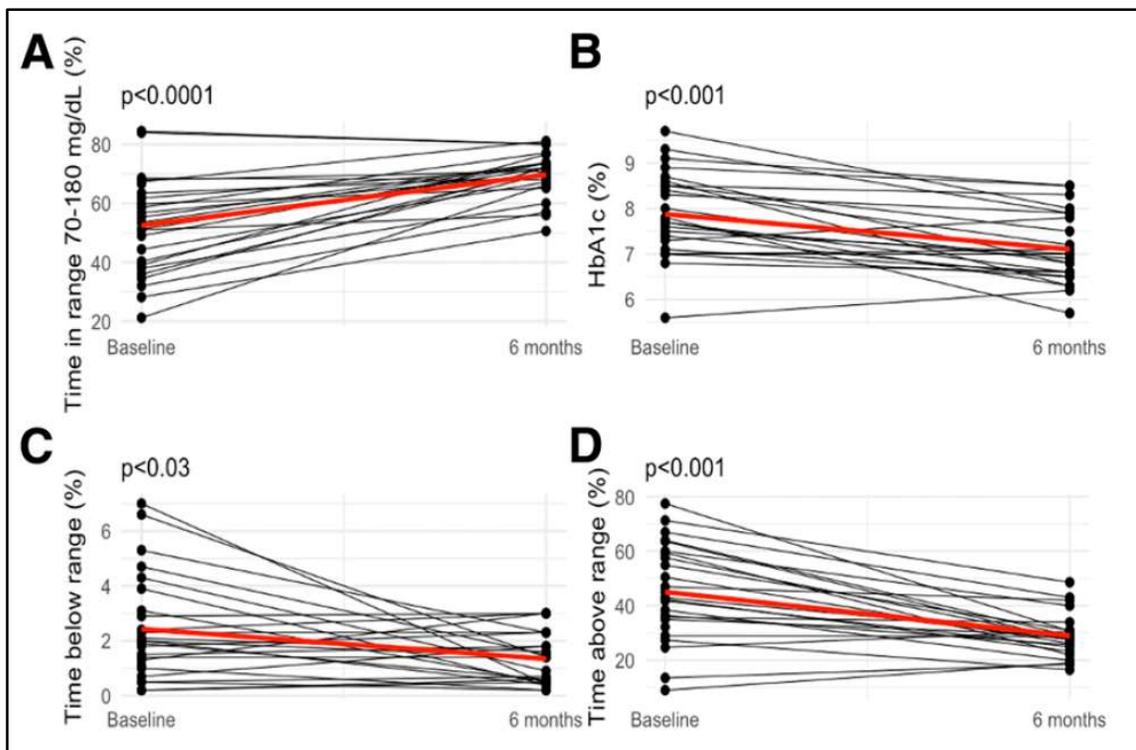


Figure 15. Efficacité du système d'insulinothérapie en en BF DBLG1 sur le contrôle glycémique

2.1.2.4. *Limitations de l'étude.* Les principales limites de cette étude sont l'absence de groupe témoin et le petit nombre de patients, ce qui peut conduire à d'éventuels biais

d'évaluation. De plus, les patients qui se sont vus proposer de participer à cette évaluation³ n'avaient pas nécessairement de diabète déséquilibré, ce qui incidemment valorise d'autant ces résultats car, ainsi que le montre la Figure 15, l'amélioration semble d'autant plus importante que le niveau de contrôle glycémique initial est plus mauvais (ex. TIR, panneau A), et à l'inverse, le seul patient pour lequel le TIR n'était pas amélioré avait un TIR initial > 80%. Une analyse en sous-groupes (patients classés selon leur valeur initiale du TBR) est nécessaire pour confirmer l'hypothèse que les patients « répondeurs » au traitement en BF (TIR, TBR,...) correspondraient au groupe présentant le TBR le plus élevé (voir TIR le plus bas) un début de l'étude. Cette analyse reste à réaliser.

2.1.2.5. Discussion. Cette étude en vie réelle montre une acceptation et une appropriation élevées du système DBLG1 par les patients, un seul d'entre eux ayant abandonné l'étude. De plus, elle met en évidence une amélioration significative du contrôle glycémique après 6 mois (TIR supérieur à 70 % pour 58 % des patients et TBR inférieur à 4 % pour tous les patients) -avec les commentaires émis précédemment sur le choix de la population, sans événements indésirables graves, et le DBLG1 fonctionnant en mode « boucle fermée » 85 % du temps.

2.1.2.6. Conclusion. Cet essai pilote, réalisé en ouvert, confirme qu'en conditions de vie réelle le système DBLG1 améliore significativement le contrôle glycémique, sans effet indésirable grave.

³ Tous les patients avaient un DT1 diagnostiqué depuis au moins 1 an, au moins 6 mois de traitement par pompe, ainsi qu'un âge > 22 ans, des besoins en insuline variant entre 8 et 90 UI/jour (ceci pour répondre aux conditions du marquage CE de la pompe).



Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up

<https://doi.org/10.2337/dc20-1809>

Coralie Amadou,^{1,2} Sylvia Franc,^{1,3,4,5}
Pierre-Yves Benhamou,⁶
Sandrine Lablanche,⁶ Erik Huneker,⁷
Guillaume Charpentier,^{1,3} and
Alfred Penforis,^{1,2} on behalf of the
Diabeloop Consortium

OBJECTIVE

To analyze safety and efficacy of the Diabeloop Generation 1 (DBLG1) hybrid closed-loop artificial pancreas system in patients with type 1 diabetes in real-world conditions.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

After a 1-week run-in period with their usual pump, 25 patients were provided the commercial DBLG1 system. The results are presented on time in range (TIR) and HbA_{1c} over 6 months.

RESULTS

The mean (SD; range) age of patients was 43 (13.8; 25–72) years. At baseline, the mean HbA_{1c} and TIR 70–180 mg/dL were, respectively, 7.9% (0.93; 5.6–8.5%) [63 mmol/mol (10; 38–69 mmol/mol)] and 53% (16.4; 21–85%). One patient stopped using the system after 2 months. At 6 months, the mean HbA_{1c} decreased to 7.1% [54 mmol/mol] ($P < 0.001$) and TIR 70–180 mg/dL increased to 69.7% ($P < 0.0001$). TIR <70 mg/dL decreased from 2.4 to 1.3% ($P = 0.03$), and TIR <54 mg/dL decreased from 0.32 to 0.24% ($P = 0.42$). No serious adverse event was reported during the study.

CONCLUSIONS

The ability of the DBLG1 system to significantly improve glycemic control in real-world conditions, without serious adverse events, was confirmed in this follow-up study.

Closed-loop systems (CLSs) have raised hopes to address the challenge of achieving glycemic targets in patients with type 1 diabetes. The Diabeloop Generation 1 (DBLG1) system has enabled significant improvements in glucose time in range 70–180 mg/dL (TIR) and time below range (TBR; ie, <70 mg/dL) with absence of severe adverse events due to algorithmic recommendations in two previous randomized controlled trials (1,2). We aimed to assess safety and efficacy with this system in real-world conditions.

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online January 11, 2021

¹Diabetes Department, Sud-Francilien Hospital, Corbeil-Essonnes, France

²Paris-Saclay University, Gif-sur-Yvette, France

³Center for Study and Research for the Intensification of Diabetes Treatment, Bioparc-Génopole, Évry, France

⁴Le Laboratoire de Biologie de l'Exercice pour la Performance et la Santé, Évry University, Évry, France

⁵Institut de Recherches Biomédicales des Armées IRBA, Université Paris Saclay, Évry, France

⁶Department of Endocrinology, Grenoble University Hospital, Grenoble Alpes University, INSERM U1055, Laboratory of Fundamental and Applied Bioenergetics, Grenoble, France

⁷Diabeloop SA, Paris, France

Corresponding author: Coralie Amadou, coralie.amadou@u-psud.fr

Received 20 July 2020 and accepted 5 December 2020

© 2020 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <https://www.diabetesjournals.org/content/license>.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Patient Selection

An initial list was compiled of 100 patients with type 1 diabetes treated with a pump and continuous glucose monitoring for >1 year and who were interested in the project. Then we excluded patients on the basis of criteria related to the Conformité Européenne marking for the Kaleido pump and/or DBLG1 (ie, age <22 years, daily insulin dose <8 UI or >90 UI, pregnancy) or who were already using a predictive low-glucose suspend technology or were struggling with the daily management of their diabetes as defined by a history of a severe metabolic event requiring a hospitalization in the last 12 months. So each member of our medical teams could become familiar with this new system, each diabetologist selected one to two patients to participate. Finally, 25 patients were offered the opportunity to participate in this prelaunch at two hospital centers in France.

System Initiation

The DBLG1 system has been extensively described (3). System initiation was preceded by an “open-loop” training period with the DexcomG6, provided on an outpatient basis. This run-in period was used to compare open-loop and CLS results.

Outcomes and Statistical Analysis

The primary outcome was TIR. The secondary outcomes were TBR and HbA_{1c} before and 6 months after system initiation. Data on changes in weight, BMI, and daily doses of insulin were also collected. Patients' characteristics are described as mean (SD; range) and percentage, respectively, for quantitative and qualitative variables. Primary and secondary outcomes were analyzed with a nonparametric Wilcoxon paired test, with a type I error rate set to 0.05 (two sided). Analysis was performed with R, version 3.5.0 (4). All patients gave their consent to collect data.

Data Availability

The data supporting the findings of this study are available from the Yourloops cloud platform. Restrictions apply to the availability of these data, which are not publicly available.

RESULTS

The mean (SD; range) age of patients was 43 (13.8; 25–72) years, mean diabetes

duration was 19 (11.8; 2–43) years, and 76% of patients were women. Mean BMI was 24.1 (3.2; 18.4–33) kg/m². The run-in period lasted 8 (3.5; 4–15) days. Mean TIR and HbA_{1c} before DBLG1 system initiation were 53% (16.4; 21–85%) and 7.9% (0.93; 5.6–8.5% [63 mmol/mol (10; 38–69 mmol/mol)]), respectively. Individual trajectories of TIR and HbA_{1c} are illustrated in Fig. 1.

At 6 months, data were analyzed for 24 of the 25 patients (one dropped out of the study). The mean TIR increased by 33% (+17.2 points; 52.5–69.7%; $P < 0.0001$). The percentage of patients with TIR >70% increased from 8 to 58%. The mean TBR decreased from 2.4 to 1.3% ($P = 0.03$). The mean time at <54 mg/dL decreased from 0.32 to 0.24% ($P = 0.42$). The mean HbA_{1c} decreased from 7.9 to 7.1% ($P < 0.001$). No significant change was observed for total daily insulin dose (from 41.7 ± 9.6 to 44.4 ± 18 UI) and BMI over the 6 months (from 24.1 ± 3.2 to 24.1 ± 3.2 kg/m²).

The CLS was in functional mode an average of 85% of the total time (15.4; 42–97%). One participant lost the smartphone running the algorithm and the device was replaced only after 2 months; another patient struggled with personal concerns in such a way that he alternated between treatment with the DBLG1 system and reverting to a multi-injection therapy. After exclusion of these patients, the range was 72–97%, with a significant correlation between the percentage of

time in the CLS and the TIR after 6 months ($P = 0.02$). In addition, one patient stopped using the system after 2 months because of repeated system disconnections.

Fifty percent of patients had to change their Dexcom sensor at least once before the scheduled date, 25% of patients had to replace one of their two Kaleido pumps. One patient had a skin reaction related to the glucose sensor. No severe adverse event (ie, one requiring medical intervention), due to the algorithm or not, was reported.

CONCLUSIONS

The results of this real-world survey confirmed the safety, reliability, and efficiency of the DBLG1 system and the results obtained in a 3-month randomized study (1) using the same device, with only one patient dropping out of the study during the 6-month follow-up. This survey can be compared with a real-world study conducted with the Medtronic 670G CLS (5) during which 34% of patients had interrupted the CLS after 6 months: 40% of patients had a CLS operating >70% of the time versus 90% in our study. In our prelaunch survey, HbA_{1c} decreased from 7.9 to 7.1%, TIR increased by 33%, and TBR decreased by 46%. In the Medtronic 670G real-world study (5), in adult patients who continued to use the system at 1 year ($n = 23$ of 79), HbA_{1c} decreased from 7.7 to 7.5%, which probably is explained by the low use of CL mode.

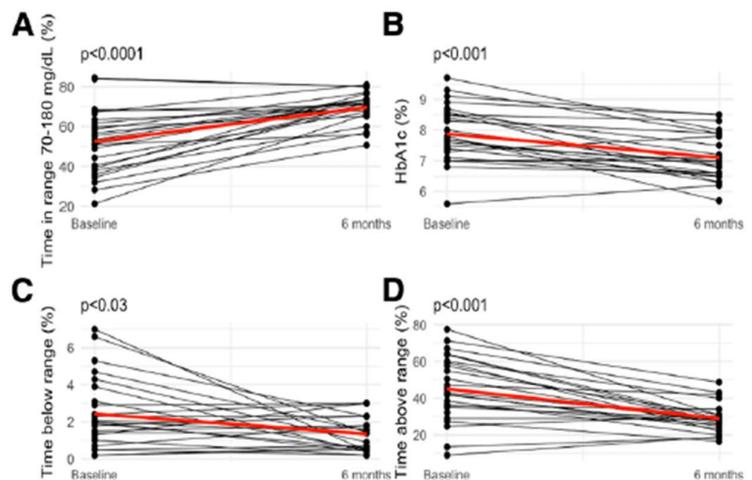


Figure 1—Individual trajectories from baseline to 6 months of follow-up ($n = 24$) for (A) TIR (B) HbA_{1c} (C) TBR, and (D) time at >180 mg/dL. The red line represents the mean.

Akturk et al. (6) reported on the largest series of users of the Medtronic 670G CLS from a retrospective cohort of 127 adults. The mean HbA_{1c} improved from 7.6 to 7.2% at 6 months and TIR increased from 59.5 to 70.1%. TBR decreased from 3.2 to 2.2%. Pinsky et al. (7) recently reported real-world data after the initiation of control-IQ technology in early 2020. After a mean of 64 days, the mean TIR was 79.2%. However, mean baseline TIR was already high (67%) in participants with open-loop data.

International guidelines (8) recommend patients have a TIR >70% of the time and <4% at TBR. In our survey, the percentage of patients with a TIR >70% increased from 8 to 58%, versus 28–58% in the retrospective study with the 670G system (6).

In our study, the percentage of patients with TBR <4% increased from 80 to 100% and the percentage of patients who achieved both objectives (ie, TIR and TBR <4%) increased from 4 to 58%. In the retrospective cohort study (6), this double objective increased from 16% at baseline to 47% of patients after 6 months.

In summary, the DBLG1 system resulted in an average reduction of the time spent in hyperglycemia (ie, >180 mg/dL) of 4 h/day (from 10.8 to 7 h/day) and more time spent in the target range of 70–180 mg/dL of an equivalent duration (4.1 h; from 12.6 to 16.7 h), without an increase in time spent in hypoglycemia. The main limit of this real-world study was the small number of patients with possible selection bias. We assumed that women were more interested in the project and therefore were more likely to be selected. Of note, women made up 60.6% of patients in the study of Akturk et al. (6). In any case, this preferential selection of women was not intentional.

Also, the optimal number of days needed to analyze sensor outcomes reliably was not reached for every patient.

Therefore, we compared the correlation coefficient between TIR and HbA_{1c} at baseline and after 6 months. This coefficient was significant and close both times (–0.53 and –0.59).

In conclusion, this real-world survey shows potentially high acceptance and appropriation of this CLS, with only one patient dropping out of the study. There was significant improvement of glycemic control after 6 months (TIR >70% for 58% of patients and <4% of TBR for all patients). The results confirm safety and reliability of the device, with no severe adverse events and the CLS operating 85% of the time.

Funding. This prelaunch project was supported by the Center for Study and Research for the Intensification of Diabetes Treatment and Diabloop SA.

The findings and conclusions in this study are those of the authors and do not necessarily represent the views of the sponsors.

Duality of Interest. C.A. has received a congress invitation from Eli Lilly and Company. S.F. declares congress invitations from Sanofi, Eli Lilly and Company, MSD, Novo Nordisk, Roche, Abbott, and Boehringer Ingelheim; has received speaker honoraria from Eli Lilly and Company and Novo Nordisk; has served on advisory board panels for Novo Nordisk, Diabloop, Sanofi, Janssen, and Lifescan; and owns shares in Diabloop SA. P.-Y.B. has received speaker honoraria from Abbott, Roche, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, and Sanofi; and served on advisory board panels for Abbott, Diabloop, Roche, Medtronic, Dexcom, Insulet, Lifescan, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, and Sanofi. S.L. has received speaker honoraria from Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly and Company, and Insulet, and has served on advisory board panels for Diabloop and Medtronic. E.H. owns shares in Diabloop SA. G.C. has received congress invitations, honoraria, and consultancy fees from Abbott, Dexcom, and Medtronic, and owns shares in Diabloop SA. A.P. has received congress invitations, speaker honoraria, and consultancy fees from Abbott, Eli Lilly and Company, Lifescan, Medtronic, Novo Nordisk, and Sanofi, and has served on advisory board panels for Abbott, Insulet, Novo Nordisk, and Sanofi.

Author Contributions. C.A. and A.P. collected the study data and wrote the first draft of the manuscript. C.A. analyzed the data. All authors contributed to the interpretation of the data and writing of the article, they revised critically each version of the draft and globally participated to the whole aspect of the work. C.A. and A.P. are the guarantors for this work and, as such, had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

References

1. Benhamou P-Y, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health* 2019;1:e17–e25
2. Hanaire H, Franc S, Borot S, et al. Efficacy of the Diabloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:324–334
3. Benhamou PY, Hunecker E, Franc S, Doron M, Charpentier G; Diabloop Consortium. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 Diabloop study. *Acta Diabetol* 2018;55:549–556
4. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing, 2020. Accessed 20 July 2020. Available from <https://www.R-project.org/>
5. 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;42:2190–2196
6. Akturk HK, Giordano D, Champakanath A, Brackett S, Garg S, Snell-Bergeon J. Long-term real-life glycaemic outcomes with a hybrid closed-loop system compared with sensor-augmented pump therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:583–589
7. Pinsky JE, Müller L, Constantin A, et al. Real-world patient reported outcomes and glycemic results with initiation of control-IQ technology. *Diabetes Technol Ther*. 26 August 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1089/dia.2020.0388
8. 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;42:1593–1603

2.2. Efficacité du DBLG1 sur l'hypoglycémie associée à l'AP en vie réelle (2 publications)

Les événements de la vie quotidienne, ses imprévus et ses changements de rythme, représentent autant de défis pour les sujets atteints de DT1, astreints à suivre les recommandations et à s'assurer d'un bon contrôle glycémique (voir Tableau 1). Au premier plan, les repas et hyperglycémies postprandiales sont difficiles à quantifier à contrôler et (Lotfy, Adeghate et al. 2017 ; Brod, Nikolajsen et al. 2016), tout comme sont difficiles à contrôler la variabilité de la glycémie associés au jeûne nocturne et à l'AP (Kourtoglou 2011; Riddell and Perkins 2009), ainsi les hypoglycémies fréquemment associées à l'AP, durant et/ou après celle-ci (Brazeau, Rabasa-Lhoret et al. 2008; Younk, Mikeladze et al. 2011; Campbell, Kime et al. 2017; Duclos, Berne et al. 2019; Scott, Kempf et al. 2019). Les deux articles suivants visent à conforter, en conditions de vie réelle et avec pratique d'AP, les observations précédentes, à savoir que le système DBLG1 est capable de réduire les hypoglycémies associées à l'AP (**Article 3** et **Article 4**).

2.2.1. Article 3 : Essai pilote avec AP intense et soutenue (Hanaire, Franc et al. 2020)

Le système DBLG1 en BF de Diabeloop exécute un contrôle prédictif *via* un algorithme original, dont l'innocuité et l'efficacité sont établies, et qui a été validé par des études cliniques (supervisée ou non), dont les **Articles 1** et **2** de ma contribution personnelle présentés ci-dessus (Benhamou, Franc et al. 2019 ; Amadou, Franc et al. 2021), ainsi que Quemerais, Doron et al. 2014 et Benhamou, Huneker et al. 2018 (voir *Préambule* du chapitre).

Le but de ce travail (essai Diabeloop SP6.2) était (i) de confronter le système DBLG1 de Diabeloop à des situations « difficiles type » de la journée et de la nuit, telles que rencontrées par les sujets atteints de DT1, la consommation de repas copieux et la participation à des périodes d'AP soutenues, et (ii) de le comparer à des dispositifs conventionnels en boucle ouverte (BO, type Sensor assisted pump), en termes d'efficacité pour le contrôle glycémique. Dans cette étude « en vie réelle semi-supervisée », les sessions d'AP ont été réalisées au Centre Hospitalier, et de plus, les patients, passaient leurs nuits, hospitalisés.

2.2.1.1. Objectif de l'étude. Diabeloop-SP6.2 est un essai randomisé contrôlé comparant l'efficacité du système DBLG1 à celle d'une thérapie standard (SAP) sur le contrôle glycémique des sujets atteints de DT1 adultes soumis à des conditions particulières en termes glycémiques (repas copieux ou exercice physique soutenu). En particulier, cet essai pilote visait à comparer l'efficacité de DBLG1 et de la boucle ouverte (pompe et capteur) pour réduire l'hypoglycémie après un exercice physique soutenu.

2.2.1.2. Méthodes

Considérations éthiques. L'étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki (Déclaration de l'Association médicale mondiale d'Helsinki : <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>) et conformément à la loi française sur la protection de la vie privée "Informatique et Libertés" concernant la santé des personnes (loi du 6 janvier 1978, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004). L'essai a débuté après approbation du comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes [CPP]; Comité de Protection des personnes) de La Pitié-Salpêtrière (CPP 88-15, 16 octobre 2015) et de

l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM ; Agence Nationale de Sécurité du Médicament; Numéro d'enregistrement : DMTCOS/OMCOSM/SV/2015-A01294-45, 23 octobre 2015). Le mandataire a communiqué toutes les informations relatives aux évènements indésirables sérieux ou inattendus au CPP et à l'ANSM. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit avant de débiter les procédures liées à l'étude. L'étude (Diabeloop SP6.2) a été enregistrée sur ClinicalTrials.gov : NCT02627911.

Sélection des participants. Les participants inscrits à l'essai Diabeloop SP6.2 remplissaient les critères d'inclusion suivants :

- Âge \geq 18 ans.
- DT1 depuis au moins 1 an.
- Traité par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois.
- Présentant des valeurs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) comprises entre 42 et 80 mmol/mol (6,0 et 9,5 %, respectivement).
- Pratiquant le comptage de glucides.
- Capables de comprendre et appliquer les instructions de l'étude, de fournir un consentement éclairé, et de préciser s'ils bénéficiaient d'un régime de sécurité sociale.

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- Présence d'un diabète de type 2.
- Maladie grave susceptible de nuire à la participation à l'étude.
- Résistance à l'insuline (besoins $>$ 1,5 U/kg/j).
- Non-perception de l'hypoglycémie (établie durant l'interrogatoire de sélection).

Systèmes d'administration de l'insuline. L'algorithme du système DBLG1 était installé sur un Smartphone Android relié à un *Dexcom Share AID* (Dexcom Inc., San Diego, Californie), appareil de surveillance continue de la glycémie (CGM, *Continuous Glucose Monitoring*) et une pompe patch à insuline (CellNovo) (Quemerais, Doron et al. 2014). Les systèmes en boucle ouverte comprenaient la pompe à insuline standard du patient et un capteur Dexcom G5 (comme dans le système DBLG1).

Conception de l'étude. Diabeloop SP6.2 était un essai multicentrique, randomisé, croisé, ouvert et interventionnel qui a été mené dans neuf centres universitaires français spécialisés

dans le diabète. L'étude a été conçue et coordonnée par le Centre d'Étude et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète (CERITD, Évry, France) promoteur de l'étude. Le CERITD, structure associative à but non lucratif, est un centre de recherche translationnelle, situé au sein du Genopole, près de l'Hôpital de Corbeil (Corbeil-Essonnes, France). Diabeloop S.A. (Paris, France) a fourni le dispositif de pancréas artificiel DBLG1.

Les participants ont été randomisés en trois groupes : i) groupe « témoin », ii) groupe « dîners gastronomiques » et iii) groupe « exercice » avec séances d'exercice physique soutenues et répétées, suivies par un apport alimentaire et glucidique incontrôlé, ces 3 groupes ayant été nommés dans l'article respectivement groupe 1, 2 et 3. Néanmoins, dans ce travail de thèse nous ne présenterons que les résultats obtenus sur la comparaison entre le groupe « exercice » et le groupe « témoin », renommés groupe 1 et 2 pour faciliter la lecture du texte.

L'étude a été menée selon un plan croisé, avec deux périodes de traitement consécutives de 72 heures (dont trois nuits en hospitalisation), séparées par une période de sevrage d'au moins une semaine. Une hospitalisation de nuit a été demandée par le comité d'éthique pour des raisons de sécurité. L'exercice physique a été pratiqué au centre hospitalier Sud-Francilien. Les participants ont été assignés aléatoirement soit à thérapie en boucle fermée pour la première période puis à la boucle ouverte, soit inversement (Figure 16). Après inclusion, tous les participants ont reçu une formation sur le système DBLG1, et à l'utilisation de la pompe patch CellNovo et du système CGM Dexcom G5 en temps réel. La forme d'insuline utilisée était analogue à action rapide NovoRapid (Novo Nordisk Production SAS, Orléans, France).

Pour les périodes expérimentales en conditions de repos (Groupe « témoin »), les patients ont été informés de limiter leurs activités physiques au strict minimum. Pour les périodes expérimentales en conditions d'exercice (groupe « exercice »), les participants ont suivi le programme suivant (sur cycle ergométrique) :

- Jour 1, 45 minutes d'exercice l'après-midi à 75% de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max});
- Jour 2, 30 minutes d'exercice l'après-midi à 50% VO_{2max} et
- Jour 3, 30 minutes d'exercice le matin à 50 % de VO_{2max} et 45 minutes d'exercice l'après-midi à 75% VO_{2max} .

Pendant les périodes en boucle fermée (DBLG1), les patients devaient informer l'algorithme de DBLG1 du repas (teneur précise en glucides, ou au moins estimer de façon semi-quantitative leur apport en glucides : moins que d'habitude, comme d'habitude, ou plus que d'habitude). Pendant les périodes en boucle ouverte (témoin), les participants ont adapté leur bolus au contenu en glucides du repas à venir comme à leur habitude. Durant la période en boucle fermée, les sessions d'exercice physique ont été annoncées (séquence et intensité) à l'algorithme 30 minutes avant l'exercice⁴.

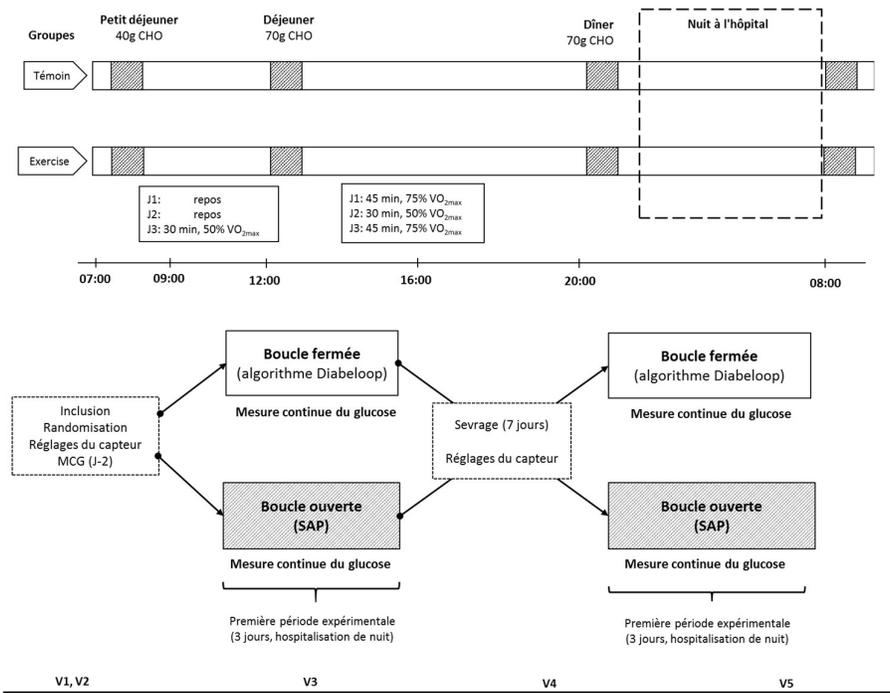


Figure 16. Protocole de l'étude SP6.2. Panneau supérieur. Afin d'étudier le contrôle glycémique en cas d'exercice physique, les participants ont été randomisés en deux groupes : (1) groupe « témoin », (2) groupe « exercice » (après un exercice physique soutenu et répété (un troisième groupe de l'étude SP6.2 est ignoré ici, voir texte)). Dans le groupe « témoin », les participants suivaient le régime suivant : le petit-déjeuner et le déjeuner étaient pris tous les jours comme à leur habitude et le dîner était pris à 20h00. Dans le groupe « exercice », les participants effectuaient les sessions comme suit : jour 1, 45 minutes d'exercice l'après-midi à 75 % taux maximal de consommation d'oxygène (VO_{2max}); jour 2, 30 minutes d'exercice l'après-midi à 50 % de VO_{2max} et jour 3, 30 minutes d'exercice le matin à 50 % de VO_{2max} et 45 minutes d'exercice l'après-midi à 75 % de VO_{2max} . **Panneau inférieur.** L'étude a été menée sous la forme d'un essai croisé, avec deux des périodes de traitement consécutives de 72 heures séparées par une période de sevrage d'au moins 1 semaine. Les participants ont été randomisés pour soit une

⁴ Nota bene : l'étude Diabrasport (Franc, Daoudi et al. 2015) nous avait montré que, du fait de l'insuline résiduelle active, il fallait anticiper la réduction du DB avant l'AP, mais le délai en amont de la session n'était pas encore clairement défini. En particulier, au moment du lancement de l'étude SP6.2, le consensus de Riddell, Gallen et al. (2017), avec les recommandations de 60 à 90 min, n'était pas encore publié. Il nous avait semblé à l'époque que qu'un délai de 30 minutes (évidemment préférable à l'absence d'anticipation !) était un compromis raisonnable car il permettait une déclaration véritablement anticipée, tout en restant réaliste et faisable.

période avec le système en boucle fermée Diabeloop, suivie d'une période avec la pompe augmentée par capteur (SAP) en boucle ouverte, soit inversement. MCG, mesure continue du glucose (interstitiel) ; CHO, glucides ; V1-V5, visites de suivi.

Les ajustements proposés par le système consistaient en une réduction de la dose d'insuline ainsi qu'une valeur cible plus élevée du taux de glucose (150-180 mg/dL au lieu de 120 mg/dL, soit 8,3-10,0 mmol/L et 6,7 mmol/L, respectivement), qui constitue un des paramètres de l'algorithme du pancréas artificiel. Pendant les périodes en boucle ouverte, les participants ont été invités à ne pas changer leurs habitudes d'AP. Dans la plupart des cas, le débit basal d'insuline de la pompe a été réduit 30 minutes avant le début de l'exercice avec passage en débit de base temporaire, pendant la période d'exercice et les 2 heures suivant la fin de la séance. Concernant les repas, en boucle ouverte comme en boucle fermée, le petit déjeuner et le déjeuner étaient consommés tous les jours comme d'habitude, et le dîner était pris à 20h00. La teneur recommandée en glucides des repas était de : 40 g pour petit-déjeuner et 70 g pour les déjeuners et dîners (voir Figure 16). La teneur recommandée en glucides des repas après l'exercice physique n'était pas contrôlée.

Critère principal. Le critère de jugement principal était le pourcentage du temps nocturne (23h00 à 08h00) passé dans la plage restreinte de contrôle glycémique (80-140 mg/dL, soit 4,4-7,8 mmol/L), le glucose interstitiel étant mesuré en continu pendant trois jours (MCG). La période nocturne a été choisie principalement parce qu'une hypoglycémie nocturne survient fréquemment après une AP diurne conduite l'après-midi en particulier (Franc, Daoudi et al. 2015).

Critères secondaires. Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le pourcentage de temps passé dans la plage de glucose de 70-180 mg/dL (3,9 à 10,0 mmol/L ; TIR, *time in range*) pendant la nuit et pendant toute la période d'étude de 72 heures (voir consensus international, (Danne, Nimri et al. 2017)).
- Le pourcentage de temps passé en hyperglycémie (glucose > 180 mg/dL, 10,0 mmol/L ; TAR-180), pendant la nuit et pendant toute la période d'étude de 72 heures, et le pourcentage de temps pas en hypoglycémie (glucose <70 mg/dL, 3,9 mmol/L ; TBR-70).
- Le pourcentage de temps passé en hyperglycémie (>250 mg/dL, soit 13,9 mmol/L, TAR-250) et en hypoglycémie sévère (<54 mg/dL, soit 2,8 mmol/L, TBR-50) pendant toute la période d'étude de 72 heures.

- Le glucose interstitiel sur la période d'étude de 72 heures.
- La dose totale quotidienne d'insuline.

Le degré de satisfaction des participants a été évalué à partir du questionnaire de satisfaction de traitement du diabète (DTSQ, *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* ; (Bradley and Gamsu 1994).

Analyse statistique. Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm ET ou de n (% de participants). Dans chaque groupe, une comparaison statistique des résultats BF versus BO (boucle fermée vs boucle ouverte) a été réalisée selon le test des rangs signés de Wilcoxon, avec un seuil de significativité réglé à 0,05 (bilatéral).

2.2.1.3. Résultats

Sélection et disposition des patients. Au total, 42 participants de neuf centres ont été sélectionnés pour l'étude (Figure 18). Parmi ceux-ci, quatre participants ont été exclus (trois en raison de données manquantes et un en raison d'un refus de participer par suite d'un dysfonctionnement du système). Parmi les 38 participants restants, 28 ont été répartis entre les deux groupes d'intérêt : le groupe 1, Témoin (conditions de repos, n = 14) et le groupe 2, exercice physique (n = 14) (14 patients ont été répartis dans un troisième groupe, non considéré ici, voir (Hanaire, Franc et al. 2020)). Deux participants ont arrêté l'étude, l'un parce qu'aucune donnée de capteur n'était disponible pendant une période de test de 24 heures (dans le groupe Témoin), et l'autre parce que le capteur n'avait pas été mis en place au début de l'étude (groupe exercice physique). *In fine*, 26 participants ont été inclus dans l'analyse comparative du groupe 2 *versus* le groupe 1.

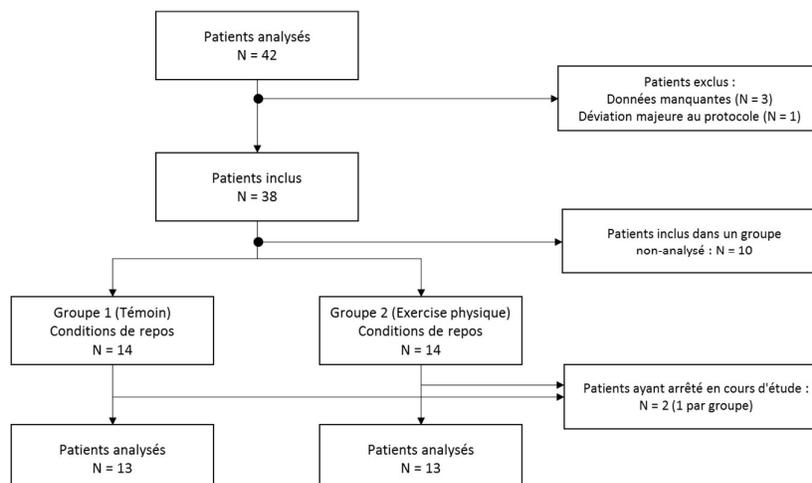


Figure 18. Sélection et disposition des patients. Au total, 42 participants ont été sélectionnés pour cette étude. Parmi ceux-ci, quatre participants ont été exclus (trois en raison de données manquantes et un en raison d'un refus de participer après un défaut de l'algorithme). Les vingt-huit patients restants ont été répartis dans les groupes « témoin » et « exercice », respectivement (n=14 patients par groupe). Dans chaque groupe, un patient a quitté l'étude : les données de 26 patients ont été incluses dans l'analyse.

Caractéristiques des patients. Les caractéristiques de base des participants des groupes « témoin » et « exercice » sont résumées dans le Tableau 8. L'âge moyen était de 53,7 ans et 48,7 ans pour le groupe 1 et pour le groupe 2, respectivement. La proportion de patients du genre féminin était de 42,9 % (8/14) et 64,3 % (9/14), respectivement. La durée moyenne du diabète était de 30,4 et 20,9 ans, respectivement. Une majorité de patients possédait un diplôme équivalent ou supérieur au baccalauréat (92,3 % et 85,8%, respectivement). La concentration moyenne d'HbA_{1c} était de 60 ± 8 et 64 ± 5 mmol/mol, respectivement.

Tableau 8. Caractéristiques démographiques et cliniques des participants

	Groupe 1 [#] (n=14)	Group 2 [#] (n=14)
Age (années)	53.7 ± 16.0	48.7 ± 11.8
Genre féminin	8 (42.9%)	9 (64.3%)
Statut marital (seul)	6 (42.9%)	4 (28.6%)
Niveau d'éducation		
Brevet des collèges (GCSE)	1 (17.0%)	2 (14.3%)
Baccalauréat	5 (38.5%)	6 (42.9%)
Master	7 (53.8%)	6 (42.9%)
Durée du diabète (années)	30.4 ± 15.5	20.9 ± 10.6
IMC (kg/m²)	26.2 ± 5.0	24.5 ± 3.1
HbA_{1c} (%)	7.6 ± 0.7	8.0 ± 0.5
Évènements hypoglycémiques (mineurs)[§]	4.6 ± 3.8	0.0 ± 0.0

Données présentées en moyenne ± ET (écart-type) ou nombre de patients (%).

[#], Groupe 1: Témoin, ou Conditions de repos, groupe 2: Exercice physique. [§], Perçue ou mesurée (GI < 60mg/dL), durant la dernière semaine avant inclusion. NA, non applicable; GCSE, General Certificate of Secondary Education, considéré ici comme équivalent au Brevet des Collèges.

Critère principal. Dans le groupe Témoin, la valeur moyenne du temps nocturne (9 heures, de 23:00 à 08:00 h) passé dans l'intervalle glycémique restreint (80-140 mg/dL, soit 4,4 à 7,8 mmol/L) était augmenté mais de façon non significative durant la période en boucle fermée (5h et 32min ; 61,8 ± 20,0 %) par rapport à la période en boucle ouverte (4h et 40 min ; 51,1

± 23,2 %) (Tableau 9). De la même façon, dans le groupe exercice physique, le temps nocturne passé dans cet intervalle était significativement plus long pendant la période de thérapie en boucle fermée (6h ; 67,5 ± 10,7 %) par rapport à la période en boucle ouverte (44,8 ± 25,3 % ; P < 0,01) (Tableau 9).

Le gain nocturne obtenue en situation d'AP avec BF vs BO était de 22,7% (groupe 2) *versus* 10,7% en situation de repos (groupe 1), soit un différentiel entre groupe exercice et groupe témoin (repos) de 12% ; autrement dit les sujets du groupe « exercice » passaient 1h05 de temps supplémentaire dans l'intervalle restreint (80-140 mg/dL, 4,4 à 7,8 mmol/L) que les sujets du groupe « témoin » ;

Tableau 9. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps nocturne passé dans l'intervalle glycémique restreint 80-140 mg/dL (4,4-7,8 mmol/L, critère principal)

	TIR* (temps dans la cible restreinte)			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	51,1 ± 23,2	61,8 ± 20,0	10,7	NS
Exercice physique	44,8 ± 25,3	67,5 ± 10,7	22,7	< 0,01

*TIR**, temps dans la cible restreinte (Time in range). BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte

Critères secondaires.

Le système Diabeloop CL a également amélioré la plupart des critères secondaires.

1. Temps passé dans l'intervalle glycémique standard 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)

1.1. Période nocturne.

Dans le groupe « Témoin », le temps moyen passé dans l'intervalle 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L) était comparable en boucle fermée et boucle ouverte (83,4 ± 13,9 et 76,2 ± 20,9 %, respectivement, différence NS). De la même façon, dans le groupe « exercice physique », le temps moyen dans cet intervalle était de 91,3 ± 9,0 et 71,9 ± 24,5 %, respectivement (P < 0,001) (Tableau 10). Pour le groupe « exercice physique », le gain apporté par le système en boucle fermée vs boucle ouverte durant la période nocturne est de 19,4%, ce qui correspond à période de 1 h et 45 min supplémentaire passé dans la fourchette de TIR (Tableau 10).

Tableau 10. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps nocturne passé dans l'intervalle glycémique standard 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)

	TIR			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	76,2 ± 20,9	83,4 ± 13,9	7,2	NS
Exercice physique	71,9 ± 24,5	91,3 ± 9,0	19,4	< 0,001

TIR, temps dans la cible standard (Time in range). BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte

1.2. Nycthémère (24h).

Dans le groupe témoin, le temps moyen passé dans l'intervalle standard était comparable en boucle fermée et boucle ouverte (77,8 ± 12,4 et 71,5 ± 12,1 %, respectivement, différence NS). Dans le groupe exercice physique, le temps moyen dans cet intervalle était respectivement de 80,2 ± 9,1 en boucle fermée et de 64,2 ± 16,2 %, en boucle ouverte (P < 0,01) (Tableau 11). Pour le groupe « exercice physique », le gain apporté par le système en boucle fermée vs boucle ouverte sur une période de 24 h est de 16,0 %, correspond à une période de 3 h et 50 min supplémentaires passée dans la fourchette du TIR (Tableau 1).

Tableau 11. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé dans l'intervalle glycémique standard (TIR 70-180 mg/dL ou 3,9-10,0 mmol/L) durant le nycthémère

	TIR (temps dans la cible)			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	71,5 ± 12,1	77,8 ± 12,4	6,3	NS
Exercice physique	64,2 ± 16,2	80,2 ± 9,1	16,0	< 0,01

TIR, temps dans la cible (Time in range). BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte

2. Temps passé en hyperglycémie (TAR)

Le temps passé en hyperglycémie TAR >180 mg/dL (10,0 mmol/L) sera noté TAR-180 ci-après ; de la même façon, le temps passé en hyperglycémie TAR >250 mg/dL (13,98 mmol/L) sera noté TAR-250.

2.1. Période nocturne

Le temps nocturne passé en hyperglycémie TAR-180 dans les deux groupes, sous BO et sous BF, est présenté dans le Tableau 12.

Tableau 12. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hyperglycémie durant la période nocturne (TAR-180)

	TAR-180			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	19,6 ± 21,6	13,9 ± 14,3	-5,7	NS
Exercice physique	24,0 ± 26,3	6,6 ± 7,8	-17,4	< 0,001

BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte.

Le temps nocturne moyen passé en excursion hyperglycémique (TAR-180) était peu et non significativement réduit en BF par rapport à la BO dans le groupe Témoin (13,9 ± 14,3 % versus 19,6 ± 21,6 %, NS) (Tableau 12). Par contre, dans le groupe Exercice physique, la BF a réduit significativement le temps TAR-180 par rapport à la BO (6,6 ± 7,8 versus 24,0 ± 26,3 %) : la différence (17,4%), correspond à une diminution de 1h et 23min.

2.2. Nyctémère (24h)

TAR-180 : Les temps expérimentaux passé en hyperglycémie (TAR-180) durant le nyctémère sont présentés dans le Tableau 13a.

Tableau 13a. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hyperglycémie durant le nyctémère (TAR-180)

	TAR-180			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	23,8 ± 12,7	18,4 ± 12,5	- 5,4%	NS
Exercice physique	32,4 ± 17,6	17,2 ± 8,1	-15,2%	< 0,01

BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte.

Sur la période de 24h, le temps moyen passé en excursion hyperglycémique (TAR-180) était peu et non significativement réduit en BF par rapport à la BO dans le groupe Témoin (18,4 ± 12,5 versus 23,8 ± 12,7 %, NS) (Tableau 13a) ; dans le groupe Exercice physique, par

contre, la BF a réduit significativement le temps TAR-180 par rapport à la BO ($17,2 \pm 8,1$ versus $32,4 \pm 17,6$ %) : la différence (15,2 %), correspond à une diminution de 3h et 39min .

TAR-250 : Pour le TAR-250 (Tableau 13b), dans le groupe Témoin, la thérapie en boucle fermée n'a pas réduit significativement le temps moyen passé en hyperglycémie TAR-250 ($3,4 \pm 6,4$ versus $4,4 \pm 4,7$ %, NS) ; de même, dans le groupe Exercice physique, la BF n'a pas réduit significativement le TAR-250 par rapport à la BO ($3,7 \pm 3,4$ versus $8,0 \pm 6,8$ %), la différence correspondant à 1h et 2min (4,3 %, NS).

Tableau 13b. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hyperglycémie durant le nycthémère (TAR-250)

	TAR-250			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	$4,4 \pm 4,7$	$3,4 \pm 6,4$	-1,0	NS
Exercice physique	$8,0 \pm 6,8$	$3,7 \pm 3,4$	-4,3	NS

BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte.

3. Temps passé en hypoglycémie

Dans cette section, le temps passé en hypoglycémie TBR <70 mg/dL (3,9 mmol/L) sera noté TBR-70 ci-après ; le temps passé sous 54 mg/dL (2,8 mmol/L) sera noté TBR-50.

3.1. Période nocturne

Le temps nocturne moyen passé en hypoglycémie (TBR-70) n'était pas significativement réduit en BF par rapport à la BO dans le groupe Témoin ($2,7 \pm 3,3$ % versus $4,2 \pm 5,1$ %, NS) (Tableau 14). De la même façon, dans le groupe Exercice physique, la BF n'a pas réduit significativement le temps TBR-70 par rapport à la BO ($2,1 \pm 1,9$ versus $4,0 \pm 5,4$ %) : la différence (-1,9%), correspond à 6 min (NS).

Tableau 14. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant la période nocturne (TBR-70)

	TBR-70			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	4,2 ± 5,1	2,7 ± 3,3	-1,5	NS
Exercice physique	4,0 ± 5,4	2,1 ± 1,9	-1,9	NS

BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte.

3.2. Nycthémère (24h)

TBR-70 : Le temps moyen passé en hypoglycémie (TBR-70) n'était pas significativement réduit en BF par rapport à la BO dans le groupe Témoin $3,8 \pm 3,2$ versus $4,7 \pm 4,4$ %, NS) (Tableau 14a). De même, dans le groupe Exercice physique, la BF n'a pas réduit significativement le TBR-70 par rapport à la BO ($2,6 \pm 2,3$ versus $3,4 \pm 3,7$ %, NS).

Tableau 15a. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant le nycthémère (TBR-70)

	TBR-70			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	4,7 ± 4,4	3,8 ± 3,2	-0,9	NS
Exercice physique	3,4 ± 3,7	2,6 ± 2,3	-0,8	NS

BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte.

TBR-50 : Le temps passé en hypoglycémie (TBR-50) n'était pas significativement réduit en BF par rapport à la BO dans le groupe Témoin ($0,4 \pm 0,8$ versus $0,5 \pm 0,7$ %, NS). La même observation a été faite dans le groupe Exercice physique ($0,2 \pm 0,4$ versus $0,2 \pm 0,4$ %, NS) (Tableau 14b).

Tableau 15b. Effet de la thérapie en boucle fermée sur le temps passé en hypoglycémie durant le nycthémère (TBR-50)

	TBR-50			P
	BO (%)	BF (%)	BF-BO (%)	
Témoin	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,8	-0,1	NS
Exercice physique	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,0	NS

BF, boucle fermée ; BO, boucle ouverte.

4. Glucose interstitiel, variabilité du glucose et dose d'insuline

Dans le groupe Témoin, le GI moyen n'était pas significativement différent en boucle fermée et en boucle ouverte ($7,7 \pm 1,2$ vs $8,1 \pm 1,0$ mmol/L, respectivement). En revanche, dans le groupe Exercice physique, le GI était plus faible en boucle fermée qu'en boucle ouverte ($7,7 \pm 0,6$ vs $8,8 \pm 1,4$ mmol/L, respectivement) (Tableau 16). De même, la variabilité glycémique moyenne (évaluée par l'écart-type) était similaire entre les deux conditions (1,2 et 1,0 mmol/L) dans le groupe Témoin, tandis que dans le groupe exercice physique elle était significativement plus faible en boucle fermée qu'en boucle ouverte (0,6 vs 1,4 mmol/L, respectivement ; $P = 0,014$). Des résultats similaires ont été obtenus avec le coefficient de variabilité (écart-type/moyenne) comme indicateur (résultats non présentés).

La quantité moyenne d'insuline injectée quotidiennement était significativement plus faible sous thérapie en boucle fermée que sous boucle ouverte, et ce dans les deux groupes. Cependant, la diminution de dose apportée par la boucle fermée ($\Delta = \text{BF} - \text{BO}$) était plus marquée dans le groupe exercice physique ($\Delta = 9,8$ U ; $P < 0,001$) que dans le groupe Témoin ($\Delta = 4,0$ U ; $P < 0,05$). Enfin, le nombre d'épisodes hypoglycémiques (GI $< 3,9$ mmol/L) était comparable pour les deux groupes, sous boucle fermée ($4,4 \pm 3,1$ et $5,2 \pm 3,9$, groupes 1 et 2 respectivement) comme sous boucle ouverte ($3,9 \pm 2,8$ et $3,3 \pm 3,1$, idem) (Tableau 16).

Tableau 16. Glucose interstitiel, variabilité glycémique et dose d'insuline

	Groupe 1 [#]		Groupe 2 [#]	
	BO	BF	BO	BF
Glucose (mmol/L)				
Nyctémère	8,1 (1,0)	7,7 (1,2)	8,8 (1,4)	7,7 (0,6)
BF vs BO		$P = 0,1099$		****
Dose d'insuline (U/j)				
Nyctémère	47,4 (12,9)	43,4 (14,9)	41,0 (11,1)	31,2 (7,8)
BF vs BO		*		***
Nombre d'hypoglycémies[§]				
Nyctémère	3,9 (2,8)	4,4 (3,1)	3,3 (3,1)	5,2 (3,9)
BF vs BO		ns		ns

[#], Groupe 1 : Conditions de repos, Groupe 2 : Exercice physique. BO, boucle ouverte (pompe assistée de capteur) ; BF, boucle fermée (système DBLG1). Valeurs en moyenne arithmétique (ET). *, $P < 0,05$; ***, $P < 0,001$; ****, $P < 0,0001$; ns, non significatif (test des rangs signés de Wilcoxon). [§], glucose interstitiel < 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

2.2.1.4. *Limitations de l'étude.* Cette étude présente plusieurs limites, notamment (i) sa faible puissance statistique (en raison du faible nombre de participants), ce qui peut avoir affecté les comparaisons concernant les événements hypoglycémiques, (ii) la courte durée de l'étude peut également avoir réduit l'impact des événements hypoglycémiques cumulatifs, (iii) sa nature semi-supervisée (sessions d'AP et nuits à l'hôpital).

2.2.1.5. *Conclusion.* Globalement, notre étude se compare bien à la majorité des autres études qui évaluent un système en BF sur 24 heures, avec un nombre limité de participants et un suivi court, inférieur à 1 semaine dont un grand nombre sont rassemblées dans la métaanalyse de Bekairi et al., (Bekiari, Kitsios et al. 2018). Le système de boucle fermée DBLG1 s'est avéré supérieur au système de boucle ouverte pour le contrôle glycémique pendant les jours d'AP soutenue (y compris durant les nuits, avec une cible glycémique restreinte). D'un autre côté, alors que le temps passé en hypoglycémie était plus bas en BF qu'en BO (dans le groupe « témoin » comme dans le groupe « exercice »), la différence n'était pour autant pas significative⁵. Il est à noter que les temps hypoglycémiques sous thérapie en BF étaient courts, particulièrement en cas d'AP, avec une valeur de 2,6% sous BF. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en vie réelle, les participants sont libres de s'alimenter comme ils le souhaitent, et donc de consommer davantage de glucides que ce qui est recommandé par l'algorithme en cas d'AP annoncée.

⁵ Ceci est probablement expliqué par la forte dispersion de ces observations (de faible niveau en valeur absolue, 0-5%), avec un écart-type équivalent à la moyenne elle-même (coefficient de variation de 80 à 200%)



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

Hélène Hanaire MD¹ | Sylvia Franc MD² | Sophie Borot PhD³ |
Alfred Penfornis PhD^{2,4} | Pierre-Yves Benhamou PhD⁵ |
Pauline Schaepeynck MD⁶ | Eric Renard PhD⁷ | Bruno Guerci PhD⁸ |
Nathalie Jeandidier PhD⁹ | Chantal Simon PhD¹⁰ | Patrick Hannaert PhD¹¹ |
Ilham Xhaard PhD¹² | Maeva Doron PhD^{13,14} | Erik Huneker PhD¹⁵ |
Guillaume Charpentier MD² | Yves Reznik PhD¹⁶

¹Department of Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, CHU Toulouse, University of Toulouse, Toulouse, France

²Department of Diabetes, Sud-Francilien Hospital, Corbeil-Essonnes, and Centre d'Etude et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète, Evry, France

³Department of Endocrinology, Metabolism, Diabetes and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjot, Besançon, France

⁴University Paris-Sud, Orsay, France

⁵Department of Diabetology, Pôle DigiDune, University Hospital, Grenoble, France

⁶Department of Nutrition-Endocrinology-Metabolic Disorders, Marseille University Hospital, Sainte Marguerite Hospital, Marseille, France

⁷Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Montpellier University Hospital, and Institute of Functional Genomics, CNRS, INSERM, University of Montpellier, Montpellier, France

⁸Endocrinology-Diabetes Care Unit, University of Lorraine, Vandoeuvre Lès Nancy, France

⁹Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, CHU of Strasbourg, Strasbourg, France

¹⁰Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France

¹¹School of Medicine and Pharmacy of Poitiers, IRTOMIT, INSERM UMR 1082, Poitiers, France

¹²Centre d'Etudes et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète, Evry, France

¹³University Grenoble Alpes, Grenoble, France

¹⁴CEA LETI MINATEC Campus, Grenoble, France

¹⁵DIABELOOP S.A., Paris, France

¹⁶Department of Endocrinology, University of Caen Côte de Nacre Regional Hospital Centre, Caen, France

Correspondence

Hélène Hanaire, Department of Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, CHU Toulouse, University of Toulouse, Toulouse, France.
Email: hanaire.h@chu-toulouse.fr

Funding information

BPI, France; CERITD, Evry, France; Diabeloop SA, Paris, France

Peer Review

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/dom.13898>.

Abstract

Aims: To compare closed-loop (CL) and open-loop (OL) systems for glycaemic control in patients with type 1 diabetes (T1D) exposed to real-life challenging situations (gastronomic dinners or sustained physical exercise).

Methods: Thirty-eight adult patients with T1D were included in a three-armed randomized pilot trial (Diabeloop WP6.2 trial) comparing glucose control using a CL system with use of an OL device during two crossover 72-hour periods in one of the three following situations: large (gastronomic) dinners; sustained and repeated bouts of physical exercise (with uncontrolled food intake); or control (rest conditions).

Outcomes included time spent in the glucose ranges of 4.4–7.8 mmol/L and 3.9–10.0 mmol/L, and time in hypo- and hyperglycaemia.

Results: Time spent overnight in the tight range of 4.4 to 7.8 mmol/L was longer with CL (mean values: 63.2% vs 40.9% with OL; $P \leq .0001$). Time spent during the day in the range of 3.9 to 10.0 mmol/L was also longer with CL (79.4% vs 64.1% with OL; $P \leq .0001$). Participants using the CL system spent less time during the day with hyperglycaemic excursions (glucose >10.0 mmol/L) compared to those using an OL system (17.9% vs 31.9%; $P \leq .0001$), and the proportions of time spent during the day with hyperglycaemic excursions of those using the CL system in the gastronomic dinner and physical exercise subgroups were of similar magnitude to those in the control subgroup ($18.1 \pm 6.3\%$, $17.2 \pm 8.1\%$ and $18.4 \pm 12.5\%$, respectively). Finally, times spent in hypoglycaemia were short and not significantly different among the groups.

Conclusions: The Diabeloop CL system is superior to OL devices in reducing hyperglycaemic excursions in patients with T1D exposed to gastronomic dinners, or exposed to physical exercise followed by uncontrolled food and carbohydrate intake.

KEYWORDS

clinical trial, continuous glucose monitoring (CGM), glycaemic control, hypoglycaemia, insulin pump therapy, randomized trial, type 1 diabetes

1 | INTRODUCTION

Tight control of blood glucose (BG) reduces the risk of long-term complications in type 1 diabetes (T1D),^{1,2} and automated insulin delivery (AID) systems have been proven safe and efficient to reduce BG variability.^{3–8} In particular, the Diabeloop (Paris, France) single-hormone, closed-loop (CL) AID device runs an original model predictive control (MPC) algorithm, which has proven safety and efficacy and has been validated in previous studies.^{9–11}

In "real-life" conditions, daytime meals and postprandial hyperglycaemic excursions are difficult to control,^{12,13} as is the BG variability associated with overnight fasting and physical exercise.^{14,15} The aim of the present study, therefore, was to compare the Diabeloop CL system with conventional open-loop (OL) devices with regard to their efficacy in glucose control during challenging situations in the day- and night-time, such as eating gastronomic meals and taking part in sustained bouts of physical exercise (the Diabeloop WP6.2 trial). For this purpose, participants were exposed to such challenging situations in their home environment and were hospitalized overnight.

2 | METHODS

2.1 | Objective

The Diabeloop WP6.2 pilot trial was designed to compare the efficacy of the Diabeloop CL system vs an OL sensor-augmented pump for glucose control in participants with T1D at rest or exposed to daily-life glycaemic challenges, such as gastronomic meals and sustained and repeated bouts of physical exercise.

2.2 | Ethics and informed consent

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration (World Medical Association Declaration of Helsinki: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>) and in accordance with the French privacy law "Informatique et Libertés" concerning personal healthcare (Act of 6 January 1978, amended by Law No 2004-801 of 6 August 2004). The study was registered at ClinicalTrials.gov: NCT02627911.

This clinical trial began after obtaining approval from the ethical committee (*Comité de Protection des Personnes* [CPP]; Committee for People Protection) of La Pitié-Salpêtrière (CPP 88-15, 16 October 2015) and the authorization of the French Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM; National Agency for Drug Safety; Registration number: DMTCOS/OMCOSM/SV/2015-A01294-45, 23 October 2015). The sponsor communicated all serious and unexpected adverse events to the CPP and the ANSM.

All participants provided written informed consent before starting study-related procedures.

2.3 | Participants

Participants enrolled in the Diabeloop WP6.2 trial met the following inclusion criteria: age ≥ 18 years, T1D for at least 1 year, treated by external insulin pump for at least 6 months, having glycated haemoglobin (HbA1c) values >42 and <80 mmol/mol, practising carbohydrate counting, ability to understand and follow the instructions of the study, and ability to provide written consent to participate and to specify if they benefitted from a social security scheme.

Exclusion criteria included: type 2 diabetes, serious illness that may impair study participation, insulin resistance defined by insulin requirements >1.5 U/kg/d and hypoglycaemia unawareness.

2.4 | Insulin delivery systems

The Diabeloop system is a single-hormone CL system running an original MPC algorithm reinforced by a decisional matrix, uploaded on an Android smartphone linked to a Dexcom Share AID (Dexcom Inc., San Diego, California) continuous glucose monitoring (CGM) device and a CellNovo insulin patch pump.⁹ The Diabeloop system was developed in the framework of the Hovorka non-linear predictive model.⁹ A machine-learning algorithm continuously re-estimated the series of 11 model parameters defining "model physiology". Additional input parameters were: weight, meal ratios, compensation factor and basal insulin profile as defined by the diabetologist.

The OL systems included the patient's standard insulin pump and a Dexcom G5 sensor (as in the Diabeloop CL system).

2.5 | Study design

Diabeloop WP6.2 was a multicentre, randomized, crossover, open-label, interventional trial that was conducted in nine French university diabetes centres. The study was designed and sponsored by the *Centre d'Étude et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète* (CERITD, Evry, France). CERITD is a non-profit clinical translational research centre located in the Genopole Area, near Corbeil Hospital (Corbeil-Essonnes, France). Diabeloop S.A. (Paris, France) provided the CL artificial pancreas.

The participating centres were divided into three cluster groups to investigate glycaemic control issues in the following circumstances: (a) rest conditions (control; group 1), (b) gastronomic dinners (group 2); and (c) sustained and repeated bouts of physical exercise, followed by uncontrolled food and carbohydrate intake (group 3; Figure 1, upper panel). The study was conducted in a crossover design, with two consecutive 72-hour treatment periods, including three nights of hospitalization, separated by a washout period of at least 1 week (Figure 1, lower panel). Night hospitalization was requested by the ethical committee for security reasons. Physical exercise was performed in the hospital centres. Gastronomic dinners were consumed in restaurants located outside the hospital centres.

Participants were randomly assigned either to Diabeloop CL for the first period and then to OL, or vice versa. After inclusion, the participants received training in the Diabeloop system, including the use of the CellNovo patch-pump and the real-time Dexcom G5 CGM system. The pump infused the rapid-acting insulin analogue NovoRapid (Novo Nordisk Production SAS, Orléans, France).

Participants investigated during rest conditions (group 1) were asked to limit their physical activities to a bare minimum. Participants exposed to gastronomic dinners (group 2) went to the restaurant on the 3 consecutive days: a Japanese, French and Italian restaurant on

days 1, 2 and 3, respectively. Participants submitted to physical exercise (ergometer cycle, group 3) adhered to the following activity programme: day 1, 45 minutes of afternoon exercise at 75% maximum rate of oxygen consumption (VO_{2max}); day 2, 30 minutes of afternoon exercise at 50% VO_{2max} and day 3, 30 minutes of morning exercise at 50% VO_{2max} and 45 minutes of afternoon exercise at 75% VO_{2max} .

All patients had to inform the Diabeloop algorithm about meal contents during the CL periods (precise carbohydrate [CHO] content, or at least the size of the meal: less than usual, as usual, or more than usual). During the OL periods, the participants adapted their boluses to the CHO content as usual. The physical exercise sequences and intensities were announced to the algorithm during the CL period (30 minutes before exercising). The adjustments proposed by the system consisted of a reduction in the insulin dosage as well as a higher glucose set-point, which was entered into the artificial pancreas (150–180 mg/dL). During the OL periods, participants were asked to continue as usual in terms of their physical activity. In most cases, the insulin basal rate of the pump was reduced 30 minutes before starting exercise with transition to a temporary basal rate, during the exercise period and the 2 hours following the end of the exercise session.

Regarding meals, breakfast and lunch were consumed every day as usual and dinner was consumed at 8:00 PM in both the CL and OL conditions. The recommended CHO content of meals was: 40 g for breakfast and 70 g for lunch and dinners. The precise or estimated CHO content of gastronomic dinners (participants of group 2) was: 116 ± 14 g in the Japanese, 85 ± 28 g in the French and 122 ± 14 g in the Italian restaurant. The recommended CHO content of meals after physical exercise (group 3) was not controlled (Figure 2).

The inclusion period lasted from 11 December 2015 to 20 July 2016. The primary completion date was 25 August 2016.

2.6 | Primary outcome measure

The primary outcome was the percentage of night-time (11:00 PM to 8:00 AM) spent in the tight glucose control range of 4.4–7.8 mmol/L, continuously measured for 3 days with CGM. The night was chosen because hyperglycaemia is delayed after gastronomic dinners¹⁶ and because nocturnal hypoglycaemia may occur after daytime physical exercise.¹⁷

2.7 | Secondary outcome measures

The secondary outcome measures were: (a) the percentage of time spent in the glucose range of 3.9 to 10.0 mmol/L during night-time and during the whole 72-hour study period¹⁸; (b) the percentage of time spent with hyperglycaemic excursions (glucose >180 mg/dL), during night-time and during the whole 72-hour study period and in the hypoglycaemic range (<3.9 mmol/L); (c) the percentage of time spent with high hyperglycaemic excursions (>13.9 mmol/L) and hypoglycaemic

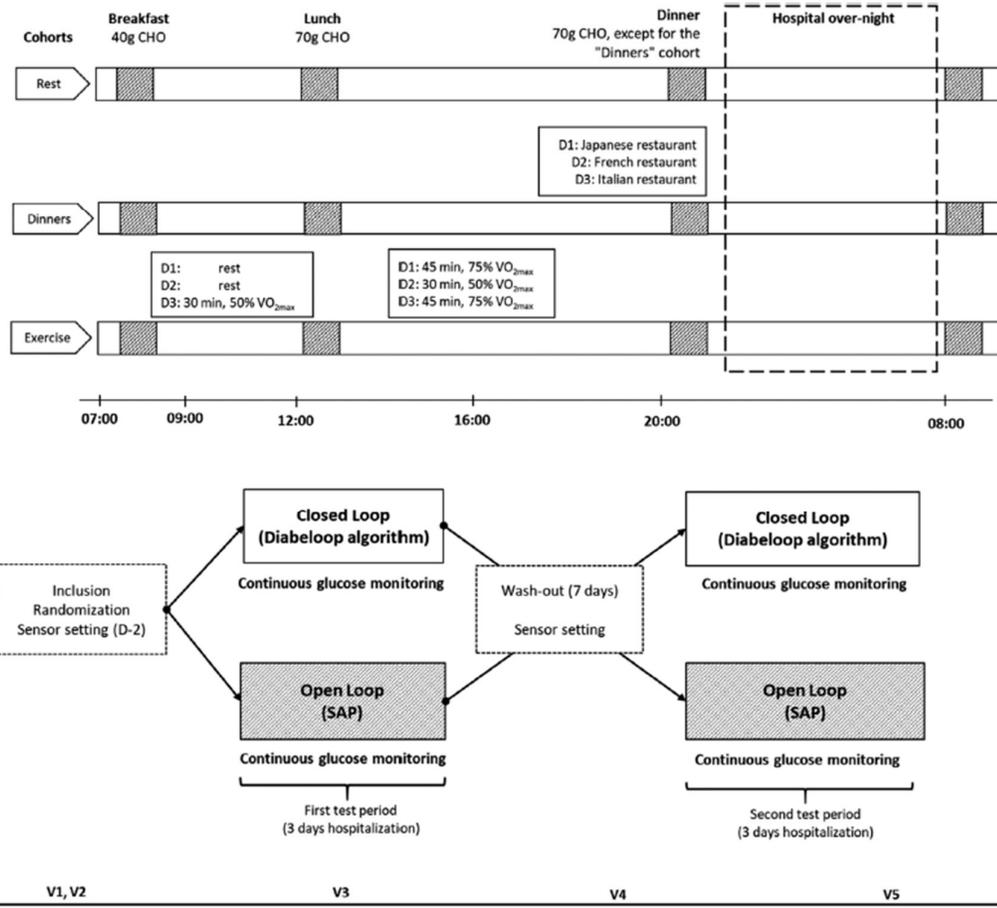


FIGURE 1 Study design. Upper panel: The participating centres were divided into three groups, investigating glycaemic control issues: (1) at rest, (2) after gastronomic dinners and (3) after sustained and repeated physical exercise. Participants investigated during rest conditions (group 1) followed the following diet: breakfast and lunch were taken every day as usual and dinner was taken at 8:00 PM. Participants exposed to gastronomic dinners (group 2) followed the following diet: breakfast and lunch were taken every day as usual and dinner was taken at 8:00 PM in a Japanese restaurant on day 1 (D1), a French restaurant on day 2 (D2) and an Italian restaurant on day 3 (D3). Participants performing sustained and repeated bouts of physical exercise (group 3) followed the following activity programme: day 1, 45 minutes' afternoon exercise at 75% maximum rate of oxygen consumption (VO_{2max}); day 2, 30 minutes' afternoon exercise at 50% VO_{2max} and Day 3, 30 minutes' morning exercise at 50% VO_{2max} and 45 minutes' afternoon exercise at 75% VO_{2max}. Lower panel: The study was conducted as a crossover trial, with two consecutive treatment periods of 72 hours' hospitalization separated by a washout period of at least 1 week. Participants were randomized to either a period using the Diabeloop closed-loop system, followed by a period using the open-loop sensor-augmented pump (SAP), or vice versa. CHO, carbohydrate; V1-V5, follow-up visits

excursions (<2.8 mmol/L) during the whole 72-hour study period; (d) interstitial glucose over the whole 72-hour study period; (e) total daily insulin dose; and (f) percentage of time spent in the range 3.9 to 10.0 mmol/L on day 3 vs day 1 during the CL and OL periods.

Participants' satisfaction was evaluated with the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.¹⁹

2.8 | Statistical analysis

Data are presented as mean ± SD or as n (% participants). In each group, statistical comparison of CL and OL outcomes was performed according to the Wilcoxon signed-rank test, with a type I error rate set to 0.05 (two-sided).

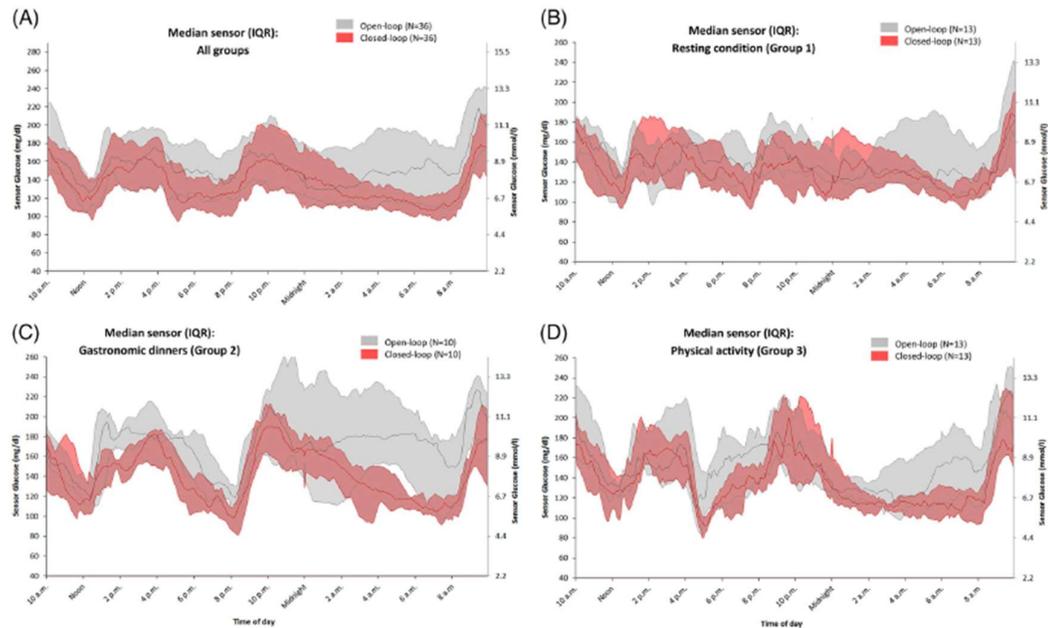


FIGURE 2 Daily (24-hour) interstitial glycaemia as recorded by glucose continuous monitoring with closed-loop and open-loop devices (red and grey respectively). The 72-hour average is given. A, Whole study group (all participants, $n = 36$). B, Resting condition group (subgroup 1, $n = 13$). C, Gastronomic dinners group (subgroup 2, $n = 10$). D, Physical exercise group (subgroup 3, $n = 13$). IQR, interquartile range

3 | RESULTS

3.1 | Study design and patient disposition

In total, 42 participants from nine centres were screened for the study (Figure S1 in File S1). Of these, four participants were excluded (three because of missing data and one because of refusal to participate after an algorithm default). The remaining 38 participants were allocated to group 1 (rest conditions, $n = 14$), to group 2 (gastronomic dinners, $n = 10$) or to group 3 (sustained and repeated bouts of physical exercise, $n = 14$). Two participants discontinued the study (5.3% of the included patients), one because no sensor data were available during a 24-hour test period (group 1), and one because the sensor was not set up at the initiation of the study (group 3). Finally, 36 evaluable participants were included in the analysis.

3.2 | Baseline characteristics

The baseline characteristics of the participants are summarized in Table 1. Participants enrolled in the study comprised 57.9% women, and had a mean age of 49.9 years, a mean diabetes duration of 25 years, and a high education level. The mean HbA1c concentration was 62 ± 8 mmol/mol.

3.3 | Primary outcome

The mean value of overnight time spent in the tight range of 4.4 to 7.8 mmol/L was significantly longer during the CL period (63.2%) as compared to the OL period (40.9%; $P < .0001$ [Table 2]), resulting in a mean time in range increase of 22.3% (1 hour 48 minutes).

3.4 | Secondary outcomes

The Diabeloop CL system improved most secondary outcomes in the whole study population (Tables 2 and 3).

3.4.1 | Time spent in the range of 3.9 to 10.0 mmol/L

Mean values for time in the range 3.9 to 10.0 mmol/L were significantly longer with CL compared to OL during the night-time (86.9% vs 67.2% with OL; $P < .0001$) and during the whole 72-hour study period (79.4% vs 64.1%; $P < .0001$ [Table 2]). Interestingly, the mean time in range increased substantially from day 1 to day 3 with CL (76.5% to 82.4%; $P < .01$), but not with OL (data not shown).

TABLE 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the included participants

	Group 1 ^a (n = 14)	Group 2 ^a (n = 10)	Group 3 ^a (n = 14)	Total (n = 38)
Age, y ^c	53.7 ± 16.0	46.4 ± 16.1	48.7 ± 11.8	49.9 ± 14.5
Women, n (%)	8 (42.9)	5 (50.0)	9 (64.3)	22 (57.9)
Marital status: Single, n (%)	6 (42.9)	2 (20.0)	4 (28.6)	12 (31.6)
Education level, n (%)				
GCSE	1 (17.0)	1 (10.0)	2 (14.3)	4 (10.8)
Bachelor	5 (38.5)	4 (40.0)	6 (42.9)	15 (40.5)
Masters degree	7 (53.8)	5 (50.0)	6 (42.9)	18 (48.6)
Duration of diabetes, y	30.4 ± 15.5	23.6 ± 13.1	20.9 ± 10.6	25.1 ± 13.6
Body mass index, kg/m ²	26.2 ± 5.0	24.5 ± 4.0	24.5 ± 3.1	25.2 ± 4.1
HbA1c, mmol/mol	60 ± 8	61 ± 9	64 ± 5	62 ± 8
Hypoglycaemic events (minor) ^b	4.6 ± 3.8	3.2 ± 2.4	0.0 ± 0.0	3.7 ± 3.5

Note: Data are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

Abbreviations: GCSE, General Certificate of Secondary Education; HbA1c, glycated haemoglobin; NA, not applicable.

^aGroup 1: rest conditions; Group 2: gastronomic dinners; Group 3: physical exercise.

^bEither felt or measured (glucose <3.3 mmol/L), during the last week before inclusion.

^cLast C-peptide value.

TABLE 2 Percentage of time spent in and out of time-in-range targets

CGM range	Group 1 ^a (n = 13)		Group 2 ^a (n = 10)		Group 3 ^a (n = 13)		Total (n = 36)	
	OL	CL	OL	CL	OL	CL	OL	CL
4.4-7.8 mmol/L								
Overnight ^b	51.1 (23.2)	61.8 (20.0)	22.4 (16.0)	59.7 (13.7)	44.8 (25.3)	67.5 (10.7)	40.9 (24.7)	63.2 (15.3)
CL vs OL	-	-	-	**	-	**	-	****
3.9-10.0 mmol/L								
Overnight	76.2 (20.9)	83.4 (13.9)	49.3 (23.8)	85.8 (10.3)	71.9 (24.5)	91.3 (9.0)	67.2 (25.1)	86.9 (11.6)
CL vs OL	-	-	-	**	-	***	-	****
Whole day	71.5 (12.1)	77.8 (12.4)	54.3 (15.6)	80.5 (6.4)	64.2 (16.2)	80.2 (9.1)	64.1 (15.9)	79.4 (9.6)
CL vs OL	-	0.0942	-	**	-	**	-	****
> 10.0 mmol/L								
Overnight	19.6 (21.6)	13.9 (14.3)	45.0 (29.5)	12.7 (9.1)	24.0 (26.3)	6.6 (7.8)	28.3 (27.1)	10.9 (11.1)
CL vs OL	-	-	-	**	-	***	-	***
Whole day	23.8 (12.7)	18.4 (12.5)	41.9 (19.0)	18.1 (6.3)	32.4 (17.6)	17.2 (8.1)	31.9 (17.5)	17.9 (9.3)
CL vs OL	-	-	-	**	-	**	-	****
< 3.9 mmol/L								
Overnight	4.2 (5.1)	2.7 (3.3)	5.7 (8.9)	1.6 (2.4)	4.0 (5.4)	2.1 (1.9)	4.6 (6.3)	2.1 (2.6)
CL vs OL	-	-	-	-	-	-	-	P = .0532
Whole day	4.7 (4.4)	3.8 (3.2)	3.9 (4.5)	1.4 (1.2)	3.4 (3.7)	2.6 (2.3)	4.0 (4.1)	2.7(2.6)
CL vs OL	-	-	-	P = .0645	-	-	-	P = .103

Note: Values are given as arithmetic means (SD).

Abbreviations: CGM, continuous glucose monitoring; CL, closed-loop; OL, open-loop.

P < .01; *P < .001; ****P < .0001 (statistical significance tested with the Wilcoxon signed-rank test); ^aGroup 1: rest conditions; Group 2: gastronomic dinners; Group 3: physical exercise.

^bPrimary endpoint.

TABLE 3 Interstitial glucose, insulin doses and hypoglycaemic episodes

Variable	Group 1 ^a (n = 13)		Group 2 ^a (n = 10)		Group 3 ^a (n = 13)		Total (n = 36)	
	OL	CL	OL	CL	OL	CL	OL	CL
Glucose, mmol/L								
Whole day,	8.1	7.7 (1.2)	9.6	7.9 (0.5)	8.7	7.1 (0.6)	8.7	7.7 (0.8)
CL vs OL	(1.0)	<i>P</i> = 0.1099	(1.7)	**	(1.4)	*	(1.5)	****
Insulin doses ^b								
Whole day,	47.4 (12.9)	43.4 (14.9)	43.1	41.2 (16.7)	41.0	31.2 (7.8)	43.9	37.7 (13.9)
CL vs OL		*	(15.3)	*	(11.1)	***	(12.9)	****
Hypoglycaemia ^c								
Whole day,	3.9	4.4 (3.1)	2.9 (2.8)	2.9 (2.1)	3.3 (3.1)	5.2 (3.9)	3.6 (2.8)	4.3 (3.2)
CL vs OL	(2.8)	-	-	-	-	-	-	-

Note: Values are given as arithmetic means (SD).

Abbreviations: CL, closed-loop; OL, open-loop.

P* < .05; *P* < .01; ****P* < .001; *****P* < .0001 (statistical significance tested with the Wilcoxon signed-rank test); ^aGroup 1: rest conditions; Group 2: gastronomic dinners; Group 3: physical exercise.

^bInsulin doses in U/day.

^cNumber of hypoglycaemic episodes (continuous monitored glucose <3.9 mmol/L).

3.4.2 | Hyperglycaemic excursions

The mean time spent with hyperglycaemic excursions above the time in range target (ie, with BG >10.0 mmol/L) was markedly and significantly reduced with CL compared to OL (10.9% vs 28.3% overnight and 17.9% vs 31.9% during the whole 24-hour period; Table 2). The time spent above 13.9 mmol/L (whole day) was also significantly reduced during the CL period (3.3%) compared to the OL period (8.0%; *P* < .001).

3.4.3 | Hypoglycaemic excursions

Time spent with hypoglycaemic excursions (1.6% to 5.7%, for mean values with glucose <3.9 mmol/L) was much shorter than the time spent with hyperglycaemic excursions (Table 2). In spite of this limitation, the mean time spent with hypoglycaemic excursions (during night-time) was lower with CL (2.1%) compared to OL systems (4.6%; Table 2), with a borderline statistical significance (*P* = .0532). The same trend was observed during the 72-hour study period (Table 2).

3.4.4 | Interstitial glucose, glucose variability and insulin dose

Mean interstitial glucose (over the 72-hour study period) was significantly lower in the CL as compared to the OL period (−1.0; *P* < .0001 [Table 3]). Mean glucose variability, as assessed by the standard deviations, was also significantly lower in the CL (0.8 mmol/L) compared with the OL period (1.5; *P* = .0014). Finally, the average insulin amount injected during the 72-hour study period was lower during the CL period (37.7 U/d) as compared with the OL (43.9 U/d), with a −6.2 U/d difference between both periods (*P* < .0001).

3.4.5 | Patient satisfaction index

Mean values of the satisfaction index were significantly higher for CL compared to OL (DTSQ score = 31.0 ± 5.5 vs 26.0 ± 5.5; ΔCL-OL = +4.83; *P* < .001).

3.4.6 | CL functioning

The CL system remained active most of the time (mean value = 82.9% of the CL period duration). The main reason for interruption was loss of connection.

3.5 | Substudies

Time spent in the BG range of 4.4 to 7.8 mmol/L in groups 2 and 3 was similar to that in the whole population, but with more pronounced differences (CL vs OL: 59.7% vs 22.4% in group 2 and 67.5% vs 44.8% in group 3 [Table 2]). In group 1, time spent in the range of 4.4 to 7.8 mmol/L was longer in the CL period (61.6% vs 51.1% in the OL period), but the difference was not statistically significant (Table 2).

3.5.1 | Gastronomic dinners

In participants from group 2 (gastronomic dinners), time spent in the range of 3.9 to 10.0 mmol/L in the CL period was markedly longer than in the OL period (CL vs OL: 85.8% vs 49.3% during the night-time and 80.5% vs 54.3% during the whole day; *P* < .01 [Table 2]). This was associated with a marked reduction in time spent with hyperglycaemic excursions (CL vs OL: 12.7% vs 45.0% during the

night-time and 18.1% vs 41.9% during the whole day; $P < .01$ [Table 2]). Moreover, mean values of % time spent in hyperglycaemic excursions with CL were remarkably similar between groups 2 and 1 (Table 2, see also mean interstitial glucose in Table 3).

3.5.2 | Physical exercise

The time-in-range endpoint data obtained in group 2 were similar to those obtained in group 3 (Table 2). In particular, differences between the CL and OL periods for time spent in hyperglycaemic excursions (6.6% vs 24.0% during the night-time and 17.2% vs 32.4% during the whole day; $P < .01$) were similar in group 3 to those observed in group 2 (Table 2).

3.5.3 | Glycaemic control in group 1

In participants from group 1, time spent with hyper- and hypoglycaemic excursions was reduced in the CL period, but differences compared with the OL period were not statistically significant (Table 2). Conversely, the total daily insulin was significantly lower in the CL period than in the OL period (43.4 U/d vs 47.4 U/d, $p < 0.05$; Table 3).

3.5.4 | Day-by-day outcomes

The time spent in the BG range of 3.9 to 10.0 mmol/L with the CL system in group 2 (gastronomic dinners) was significantly increased by 9.4% ($P < .05$) from day 1 to day 3. No significant changes were observed in group 1 or during the OL study period (data not shown).

3.6 | Safety concerns

No severe adverse events or technical failures were observed in any group. No significant differences in the number of hypoglycaemic episodes among the groups (< 70 mg/dL) were found during the 72-hour period (Table 3).

4 | DISCUSSION

The Diabeloop CL system significantly improved glycaemic control as compared to OL sensor-augmented pump reference systems; the Diabeloop system markedly increased the time spent in the stringent BG range of 4.4–7.8 mmol/L, as well as the reference¹⁸ time spent in the range of 3.9–10.0 mmol/L. This therapeutic benefit was associated with pronounced reductions in hyperglycaemic excursions, which were of similar magnitude in the gastronomic dinner and physical exercise subgroups to those in the control subgroup ($18.1 \pm 6.3\%$, $17.2 \pm 8.1\%$ and $18.4 \pm 12.5\%$, respectively; Table 2). Mean interstitial glucose values were also significantly lower with the Diabeloop system.

Most studies on CL systems have been conducted in current life conditions with standardized meals.^{20–22} However, it appears that CL systems perform markedly better at night because daytime glycaemia is constantly challenged by casual events, such as meals of varied composition and exercise bouts of varying intensities and/or frequencies.⁶ Thus, we decided to investigate the efficacy of the Diabeloop CL system in challenging real-life situations such as very large meals, which amplify hyperglycaemic excursions, a risk factor for chronic vascular complications^{23–25} (see also high glycaemic variability as an aggravating factor for diabetes complications^{24,26–28}).

In the present study we enrolled participants representative of adults with established T1D and a good general education level (Table 1). They were recruited from nine French university diabetes centres, and their treatments reflected those of the French adult population with T1D. It is difficult to compare our results in extreme conditions (gastronomic dinners, sustained physical exercise) with those of other studies in more current conditions, that include different patient populations and different reference OL-sensor-augmented pump systems. Despite these limitations, the comparisons tend to favour Diabeloop in the ways listed below.

- The reference time spent in the range of 3.9–10.0 mmol/L was 23.9% (5.7 hours) longer with the Diabeloop CL system than with the OL systems. This value is in the upper range of those reported in the outpatient randomized clinical trials reviewed by Weisman et al⁹ (ie, published time-in-range values lie between 57% and 81%, with a –6% to 21% gain when compared with OL systems; see also Anderson et al,²⁹ who reported an 18.6% gain, and Benhamou et al,¹¹ who reported a 9.2% gain in a 12-week study conducted in an ambulatory setting). Moreover, the percentage gain with the Diabeloop device is also higher than values obtained with commercially available hybrid CL devices in outpatients (14% gain found by Messer et al³⁰ with the MiniMed670G, 10.3% reported by Lee et al³¹ with an enhanced version of the MiniMed670G, and 6.7% found by Biester et al³² with the DreaMed GlucoSitter) and in inpatients (5.7% found by Buckingham et al³³ with a modified version of the OmniPod; see also the 10.8% gain with Tandem's Control-IQ system³⁴ as well as the clinical experience with the Medtronic 670G "hybrid" closed-loop system³⁵ presented at the American Diabetes Association's 79th Scientific Sessions). It also compares well with data obtained in settings of physical activity (6.6% gain found by Breton et al³⁶ during intense prolonged outdoor exercise in a ski camp, and the 12.5% gain reported Ekhlaspour et al³⁷ during winter sports).
- The overnight time spent in the range of 4.4 to 7.8 mmol/L was 22% longer with the Diabeloop system than it was with OL systems. This value is higher than the 4% reported by Reddy et al³⁸ and the 11% reported by Kovatchev et al²⁰ in previous adult inpatient short-term studies. Overnight, the reference time in the range of 3.9 to 10.0 mmol/L was 83% with Diabeloop, a value similar to the 82% to 90% values previously reported.^{20–22}
- The reduction in average glucose reported in the present study (1.0 mmol/L) compares well with the 0.3 to 2.1 mmol/L reduction observed by others.^{22,39–42}

- In the "gastronomic dinners" subgroup, time in the range of 3.9 to 10.0 mmol/L was 87% overnight and 79% during the whole day. These values are similar to those obtained with the modular MPC algorithm for a meal from the AP@home consortium,⁴⁰ and even better than the MPC algorithms or bi-hormonal artificial pancreases tested in different conditions of meal consumption (in short-term studies^{39,43}).
- In the present study, the Diabeloop CL device was able to reduce hyperglycaemic events in the harsher conditions resulting from the consumption of large gastronomic meals at dinner; therefore, substantially improving the amount of time during the night spent in the glycaemic target range, as well as mean glucose level and glycaemic variability.

The therapeutic benefit of the Diabeloop system was associated with a marked reduction in hyperglycaemic excursions, not only following gastronomic dinners, but also after sustained physical exercise. Regular physical exercise usually causes BG concentration to drop rapidly in healthy individuals, but it can induce hyperglycaemia in people with T1D.^{14,15} Participants in group 3 had uncontrolled food and carbohydrate intake after sustained physical exercise, a factor that could explain, at least in part, the pronounced hyperglycaemic excursions with OL.

A large and long-term study (68 adults with T1D, 12 weeks) in a real-life setting has previously found that the Diabeloop system reduced by half the time spent in hypoglycaemia as compared with an OL sensor-augmented pump.¹¹ In the present study, participants were kept hospitalized overnight, and hypoglycaemic excursions were much shorter than hyperglycaemic excursions (Table 2). Diabeloop tended to reduce hypoglycaemic excursions better than OL, but the differences were not statistically significant.

The present study has some limitations, including its low statistical power owing to the small number of participants, which may have affected the comparison of the CL vs OL period with regard to hypoglycaemic events. The assessment of glycaemic challenges was performed on a population group basis, potentially ignoring site-specific factors. The short duration of the study may also have reduced the impact of the accumulation of gastronomic foods, and the incidence of hypoglycaemic events, and did not allow medium- and long-term evaluation of the acceptance and efficacy of the Diabeloop CL system. Nevertheless, our study compares well with most other studies that assess an AID system over 24 hours, with a follow-up of <1 week and a limited number of participants (eg, eight to 37 participants; for review, see Bekiari et al⁵).

In conclusion, the Diabeloop CL system proved more efficient than OL sensor-augmented pumps in maintaining glucose at target levels in participants exposed to real-life challenging situations, such as gastronomic meals or sustained and repeated bouts of physical exercise. This benefit was mainly attributable to a marked reduction in the hyperglycaemic excursions associated not only with gastronomic dinners, but also with physical exercise followed by uncontrolled food and carbohydrate intake.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge Patrick Hannaert and Ricardo P. Garay (Craven, Villemeis-sur-Orge, France) for editorial support.

This study was funded by BPI France, CERITD and Diabeloop SA. CERITD designed and conducted the study. The findings and conclusions in this study are those of the authors and do not necessarily represent the views of the sponsors.

CONFLICT OF INTEREST

H.H. has received personal compensation for board participation and speaking fees from Abbott, Dexcom, Eli Lilly, Lifescan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Medtronic, Sanofi Aventis and BD. S.F. has received personal compensation for board participation and speaking fees from Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Lifescan, Sanofi and Eli Lilly, received research support from MSD and received honoraria from CERITD. G.C. is employed by CERITD and received personal compensation for board participation, research funding, and speaking fees from Astra-Zeneca, Boehringer, Eli Lilly, Johnson & Johnson, MSD, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis and Voluntas. E.H. is employed by Diabeloop S.A. P.Y.B. has received personal compensation for board participation and speaking fees from Abbott, Eli Lilly, Lifescan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Medtronic, Sanofi Aventis and BD. P.S. has received speaking fees from Sanofi, Abbott and Lilly, and for participation on the boards of Novo Nordisk and Sanofi. I.X. is employed by CERITD. E.R. is consultant/advisor for Abbott, Cellnovo, Dexcom, Eli-Lilly, Insulet, Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medtronic, Novo Nordisk, Roche Diagnostics and Sanofi-Aventis and has received research grant/material support from Abbott, Dexcom, Insulet, Roche Diagnostics and Tandem Diabetes Care. B.G. participated as an advisory panel/board member of Sanofi, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, GSK, MSD, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Abbott, Medtronic and Roche Diagnostics. He was also a clinical investigator for Sanofi, Eli Lilly, Novo Nordisk, GSK, BMS, AstraZeneca, Medtronic, Abbott, Roche Diagnostics, MSD, Novartis, Janssen and Boehringer Ingelheim, and received research support from Medtronic, Vitalaire, Sanofi, Eli Lilly and Novo Nordisk. N.J. received personal compensation for board participation and speaking fees from Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis and Roche. A.P. received personal compensation for board participation and speaking fees from Abbott, Ascencia, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk and Sanofi Aventis. S.B. has received personal compensation for board participation and speaking fees from Abbott, Eli Lilly, Novo Nordisk, Medtronic and Sanofi Aventis. M.D. is employed by CEA LETI MINATEC. C.S. has no conflicts of interest to declare. P.H. is an employee of the French CNRS. Y.R. has received personal compensation for board participation and speaking fees from Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Medtronic, Takeda, Abbott and Roche.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

H.H., S.F., Y.R. and G.C. designed the study, collected data, performed data analysis, and revised the manuscript. P.H. was in charge of

manuscript writing. All authors collected data and revised the manuscript contents.

REFERENCES

- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. 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;329:977-986.
- 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;5:501-512.
- Bally L, Thabit H, Hovorka R. Glucose-responsive insulin delivery for type 1 diabetes: the artificial pancreas story. *Int J Pharm*. 2018;544:309-318.
- Bekiaris 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.
- Bertachi A, Ramkissoon CM, Bondia J, Vehi J. Automated blood glucose control in type 1 diabetes: a review of progress and challenges. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:172-181.
- Dadlani V, Pinsker JE, Dassau E, Kudva YC. Advances in closed-loop insulin delivery systems in patients with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18:88.
- Garg SK, Shah V. Closed-loop insulin delivery systems for patients with diabetes. *Lancet Digital Health*. 2019;1:e2-e3.
- Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, et al. Preliminary evaluation of a new semi-dosed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the wp6.0 diabeloop study. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8:1177-1184.
- Benhamou PY, Huneker E, Franc S, et al. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot wp7 diabeloop study. *Acta Diabetol*. 2018;55:549-556.
- Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multi-centre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digital Health*. 2019;1:e17-e25.
- Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13:3-10.
- Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, Pfeiffer KM. Understanding postprandial hyperglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes: a web-based survey in Germany, the UK, and USA. *Diabetes Ther*. 2016;7:335-348.
- Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:914-923.
- Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(Suppl 1):S73-S77.
- Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care*. 2016;39:1631-1634.
- Franc S, Daoudi A, Pochat A, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the diabrasport randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1150-1157.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631-1640.
- Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a working group of the world health organization regional office for europe and international diabetes federation european region st Vincent declaration action programme for diabetes. *Diabet Med*. 1994;11:510-516.
- Kovatchev B, Cobelli C, Renard E, et al. Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:1374-1381.
- Leelarathna L, Thabit H, Allen JM, et al. Evaluating the performance of a novel embedded closed-loop system. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8:267-272.
- Zisser H, Renard E, Kovatchev B, et al. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:613-622.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected niddm: the diabetes intervention study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39:1577-1583.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*. 2004;164:2090-2095.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the san luigi Gonzaga diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:813-819.
- Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S150-S154.
- Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complications*. 2015;29:302-306.
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:2370-2376.
- 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;21:356-363.
- Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, et al. Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the mimimed 670g system. *Diabetes Care*. 2018;41:789-796.
- Lee MH, Vogrin S, Paldus B, et al. Glucose control in adults with type 1 diabetes using a medtronic prototype enhanced-hybrid closed-loop system: a feasibility study. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:499-506.
- Biestar T, Nir J, Remus K, et al. Dream5: an open-label, randomized, cross-over study to evaluate the safety and efficacy of day and night closed-loop control by comparing the md-logic automated insulin delivery system to sensor augmented pump therapy in patients with type 1 diabetes at home. *Diabetes Obes Metab*. 2018;21:822-828. <https://doi.org/10.1111/dom.13585>. [Epub ahead of print].
- Buckingham BA, Forlenza GP, Pinsker JE, et al. Safety and feasibility of the omnipod hybrid closed-loop system in adult, adolescent, and pediatric patients with type 1 diabetes using a personalized model predictive control algorithm. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:257-262.
- Kwon J, Brown A. Tandem's control-iQ system increases time in range and lowers a1c in people with type 1 diabetes. *Diatribe learn* <https://diatribe.org/tandems-control-iq-system-increases-time-range-and-lowers-a1c-people-type-1-diabetes>. Accessed October 10, 2019.
- Lal R, Basina M, Maahs DM, et al. 670G clinical experience. *Diabetes*. 2019;68(Suppl. 1):80-OR.
- Breton MD, Chernavsky 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;40:1644-1650.

37. Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavsky D, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: use of the tandem control-iqap system. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:759-768.
38. Reddy M, Herrero P, Sharkawy ME, et al. Metabolic control with the bio-inspired artificial pancreas in adults with type 1 diabetes: a 24-hour randomized controlled crossover study. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10:405-413.
39. Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2016;42:47-54.
40. Del Favero S, Bruttomesso D, Di Palma F, et al. First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014;37:1212-1215.
41. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36:838-844.
42. 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;19:155-163.
43. Cameron F, Niemeyer G, Wilson DM, et al. Inpatient trial of an artificial pancreas based on multiple model probabilistic predictive control with repeated large unannounced meals. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:728-734.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: 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 Obes Metab*. 2020;22:324-334. <https://doi.org/10.1111/dom.13898>

2.2.2. Article 4 : Analyse post hoc de l'AP dans l'étude WP7 (Franc, Benhamou et al. 2021)

Dans le contexte du DT1, l'objectif premier de l'insulinothérapie est de normaliser la glycémie, sans augmenter l'exposition à hypoglycémie, et, de façon générale, les systèmes d'insulinothérapie en BF, améliorent bien le contrôle glycémique (voir Tableau 2). Cependant, ils ne protègent pas systématiquement des baisses de glycémie causées par l'AP (Cockcroft, Narendran et al. 2020 ; Zaharieva, Messer et al. 2019). L'étude en vie réelle précédente (**Article 3**), suggérait que le système DBLG1 serait capable de supprimer l'hypoglycémie associée à un exercice intense et soutenu (Hanaire, Franc et al. 2020). Mais l'étude était de courte durée (3 jours), incluait peu de patients (N = 13 par groupe) et avait été réalisée dans des conditions semi-contrôlées (séances d'AP à l'hôpital et nuits d'hospitalisation). De plus, l'étude suggérait que la consommation « libre » de glucides par les patients pouvait expliquer les valeurs relativement faibles de temps passé en hypoglycémie (glucides pris alors à visée préventive). Il nous est apparu nécessaire de pousser plus loin cette analyse, et de démontrer que le système DBLG1 était capable de réduire l'incidence des hypoglycémies associées à l'AP. A cette fin, nous avons exploité la base de données de l'essai WP7 pour effectuer une analyse *post hoc* avec le dispositif DBLG1 de Diabeloop selon la réalisation quotidienne ou non d'une session d'AP (Benhamou, Franc et al. 2019).

2.2.2.1. Introduction et objectif de l'étude. WP7 était un essai en conditions de vie réelle, dont les patients ont poursuivi leurs activités physiques habituelles. Une analyse *post hoc* préliminaire de la base de données de l'étude et le décompte des événements quotidiens d'AP des patients a montré que la majorité d'entre eux (56/63, soit 89%) avaient enregistré des périodes d'AP. Nous avons donc poursuivi cette analyse en évaluant l'efficacité du système DBLG1 sur le contrôle glycémique en cas d'AP (jours avec AP) *versus* en l'absence d'AP (jours sans AP).

2.2.2.2. Méthodes. Il s'agit d'une analyse *post hoc* de l'étude Diabeloop WP7 (ClinicalTrials.gov NCT02987556). Une description complète de l'étude est présentée plus haut. Brièvement, les participants étaient des patients adultes atteints de DT1, avec une

HbA1c de 10 % ou moins, traités précédemment par pompe à insuline. Les patients ont été randomisés (1:1) pour être: (i) traités avec le système DBLG1 ou par leur pompe habituelle et un dispositif de BF Dexcom G5 pendant 12 semaines, (ii) soumis à une période de wash-out de 8 semaines, et (iii) traités par l'intervention croisée pour 12 semaines supplémentaires. Seule la période de croisement CL a été analysée dans ce travail.

Les participants étaient libres de décider des modalités suivant lesquelles ils allaient pratiquer leur AP et des caractéristiques de celle-ci. Il leur a été seulement demandé d'en annoncer la durée et l'intensité (selon une échelle semi-quantitative : légère, modérée, intense), 60 minutes avant de la débiter. Nous avons précédemment montré la fiabilité de l'évaluation de l'intensité de l'AP par le patient lui-même (Franc, Daoudi et al. 2015). Ainsi, les patients qui pratiquent une AP à 50 % de leur $VO_{2\text{ max}}$ l'évaluent comme *modérée* et ceux qui s'exercent à 75 % de $VO_{2\text{ max}}$ l'évaluent comme *intense*. Pour rappel, seules les activités physiques aérobies sont prises en compte pour l'instant avec le dispositif DBLG1 de Diabeloop.

Comme précédemment décrit (Section 1.3), deux algorithmes vont intervenir lorsqu'une AP est déclarée (idéalement au moins 1 à 2 h en amont d'une AP) : le premier pour la commande d'insuline va viser un objectif glycémique pendant l'AP de : cible + 70 mg/dl, le second pour la commande de resucrage va intervenir si le taux de glucose est inférieur à 160 mg/dL (8,9 mmol/L) 15 min avant le démarrage de l'AP/ Dans ce cas, , un apport préventif en CHO sera recommandé qui prendra en compte (i) l'intensité prévue de l'AP et sa durée et (ii) l'écart par rapport à l'objectif glycémique.

Le système Diabeloop. Une pompe-patch Cellnovo (ou Kaleido) est gérée par l'algorithme DBLG1 de Diabeloop, installé sur un smartphone Android, et connecté à un CGM Dexcom G5 Mobile en Bluetooth Low Technologie énergétique (pour plus de détails techniques, voir (Quemerais, Doron et al. 2014)) (pour une présentation du dispositif *in situ*, voir Figure 3)

L'algorithme DBLG1 comprend la gestion de l'annonce d'AP (délai avant initiation, intensité et durée de l'AP prévue) et un module de calcul d'un apport préventif en glucides. Ce dernier est calibré selon la durée et l'intensité de la session à venir. Le dispositif CGM fournit une valeur de glycémie toutes les 5 minutes. Le module d'auto-apprentissage prévu pour optimiser l'administration d'insuline lors des épisodes hypoglycémiques ou hyperglycémiques fonctionne actuellement seulement pour les repas.

Critères d'efficacité. La base de données Diabeloop/WP7 a été consultée pour extraire les données suivantes :

- (i) Les jours avec ou sans AP.
- (ii) La durée et l'intensité de la session.
- (iii) Le délai entre l'annonce et le début de la session (nb : les notifications faites au début ou après le début de la session ont été considérées comme "sans annonce").
- (iv) Le temps quotidien (24 heures) et le temps nocturne passés dans la plage de glucose interstitiel inférieur à 70 mg/dL (3,9 mmol/L, TBR).
- (v) L'apport préventif en glucides recommandé par DBLG1.
- (vi) L'apport préventif en glucides estimé et enregistré par le patient.
- (vii) La dose d'insuline administrée.
- (viii) Les valeurs du glucose interstitiel moyen (MCG) et du coefficient de variation.

Les métriques glycémiques étaient celles utilisées dans l'étude Diabeloop SP7 ou WP7 (**Article 1**), telles que définies dans le rapport consensuel relatif aux critères recommandés pour les essais cliniques sur le pancréas artificiel (Maahs, Buckingham et al. 2016).

Critère principal. Le critère principal était la différence de temps sous la cible (TBR-70) entre les jours avec et sans AP.

Critères secondaires. Les critères secondaires comprenaient les comparaisons suivantes (jours avec *versus* jours sans AP) :

- (i) Le temps passé dans la plage hypoglycémique (TBR, <70 mg/dL) en fonction de l'intensité, de la durée et du retard de l'annonce de la session d'AP.
- (ii) L'apport préventif en glucides.
- (iii) La dose administrée d'insuline.
- (iv) Les valeurs du glucose interstitiel et du coefficient de variation.
- (v) Le temps passé dans la cible normoglycémique (TIR, 70-180 mg/dL, soit 3,9-10,0 mmol/L).
- (vi) Le temps passé dans la plage hyperglycémique (>180 mg/dL, 10,0 mmol/L, TAR-180).

Analyses statistiques. Les données sont présentées sous la forme de *moyenne ± écart type*. Les comparaisons statistiques du critère principal (TBR entre les jours avec et sans activité) ont été faites selon deux méthodes différentes : (i) un modèle mixte pour mesures répétées, avec corrections pour l'HbA1c de base et le Centre, et (ii) un modèle logistique ordinal avec une distribution multinomiale (classes de TBR de 1%, fonction cumulative de liaison logit), avec corrections pour les valeurs de base d'HbA1c et de Centre.

Pour les glucides préventifs (recommandés par le système d'une part, et déclarés par le patient d'autre part), les comparaisons statistiques ont été faites avec le Test de Wilcoxon (jours avec *versus* jours sans activité) ou avec le test de Kruskal-Wallis (intensité, durée et délai d'annonce). Les autres comparaisons statistiques ont été faites avec le modèle mixte décrit plus haut.

2.2.2.3. Résultats

Participants. Soixante-trois (63) patients ont terminé les deux périodes de traitement par boucle fermée de 12 semaines et ont été inclus dans cette analyse. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée sont celles de l'étude WP7 (Benhamou, Franc et al. 2019) ; en résumé : âge (moyen ± écart type) 48,2 ± 13,4 ans, 62 % des patientes de sexe féminin, durée moyenne du diabète 28,0 ± 13,6 ans, HbA1c 7,6 % ± 0,9 %.

Évènements d'AP enregistrés. La base de données Diabeloop/WP7 a enregistré un total de 1 256 évènements d'AP. Parmi les 63 patients de WP7, 7 n'ont enregistré aucune AP et ont été exclus de l'analyse. Les 56 participants restants ont enregistré 19,9 ± 24,1 évènements (médiane 10,0). Enfin, il y a eu 938 jours avec au moins un évènement d'AP annoncé et 4 260 jours sans AP annoncée.

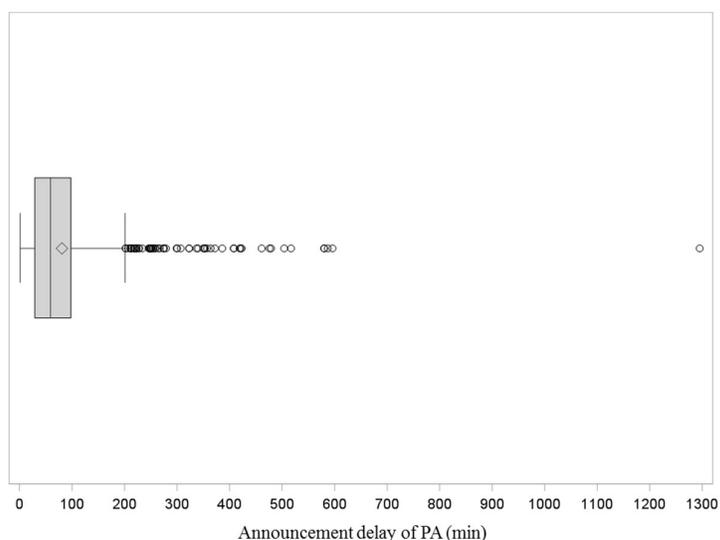


Figure 18. Délai entre annonce et début de session d’AP. Le losange indique la valeur moyenne. Boîte grise : la plage indique l’intervalle interquartile Q1-Q3 (IQR), et la ligne verticale dans la boîte grise indique la valeur médiane. Axe horizontal ; délai d’annonce de la session d’AP (min).

Délai entre l’annonce et le début de la session d’AP. En moyenne, les patients ont annoncé à l’avance 71,4 % de leurs sessions d’AP. La Figure 18 représente la distribution des intervalles de temps entre l’annonce de la session et le début de celle-ci (N = 1 256 évènements). Le Tableau 17 résume les paramètres statistiques de cette distribution. Si on élimine la valeur « aberrante » de 1 295 min correspondant à l’unique annonce faite la veille, en moyenne, les sessions étaient annoncées $79,4 \pm 82,8$ minutes avant le début effectif de celle-ci (médiane 59 minutes ; intervalle min-max 1-596 minutes).

Tableau 17. Distribution statistique du délai entre l’annonce et le début de la session d’AP

	Minutes
Moyenne	80,8
Écart-type	92,1
Médiane	59,0
[Q1 ; Q3]	[29 ; 98]
[min ; max]	[1 ; 1295]

Durée des sessions d’AP. La Figure 19 représente la distribution des durées de session. Le Tableau 18 en résume les paramètres statistiques (N = 1 256 évènements). La durée des

sessions était de $82,3 \pm 58,3$ minutes (médiane = 60 minutes et intervalle min-max 8–480 minutes) (Tableau 18).

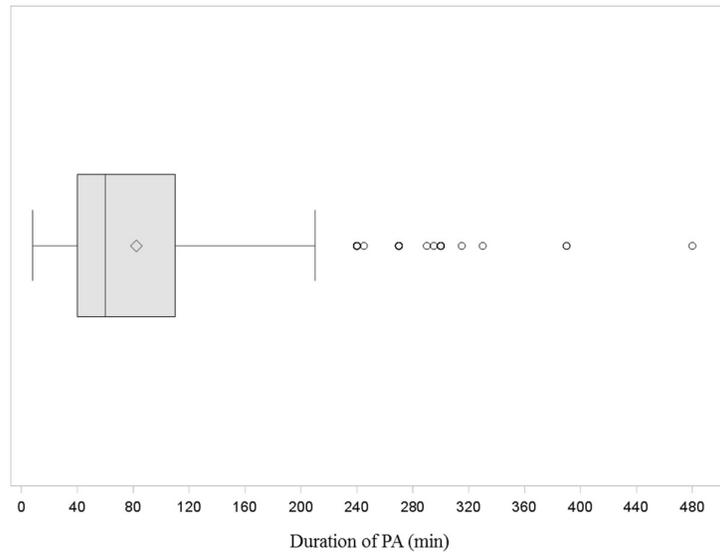


Figure 19. Durée des sessions d'AP. Le losange indique la valeur moyenne. Boîte grise : la plage indique l'intervalle interquartile Q1-Q3 (IQR), et la ligne verticale dans la boîte grise indique la valeur médiane. Axe horizontal, durée de la session d'AP.

Tableau 18. Distribution statistique de la durée des sessions d'AP

	Minutes
Moyenne	82,3
Écart-type	58,3
Médiane	60,0
[Q1 ; Q3]	[40 ; 110]
[min ; max]	[8 ; 480]

Critère principal. L'analyse statistique (modèle mixte pour mesures répétées) a montré que le temps passé en hypoglycémie (TBR-70) n'était pas significativement différent entre les jours avec et les jours sans session d'AP annoncée par le patient ($2,0 \% \pm 1,5 \%$ contre $2,2 \% \pm 1,1 \%$, respectivement ; $P = 0,282$) (Figure 20).

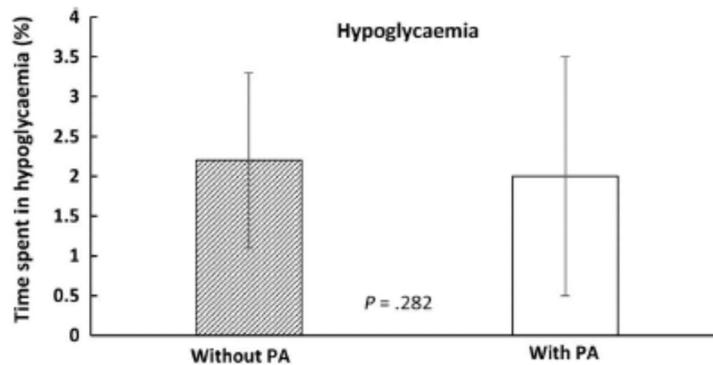


Figure 20. Temps passé en hypoglycémie avec ou sans AP

L'analyse statistique selon un modèle logistique ordinal (avec des classes de TBR de 1%) a confirmé que le TBR avec AP n'était pas supérieur à celui observée sans AP (Figure 21). NB : un patient avait une journée avec un TBR égal à 0 %, tandis le TBR de la majorité des patients était dans la plage 0 % < TBR < 4 % (Figure 21).

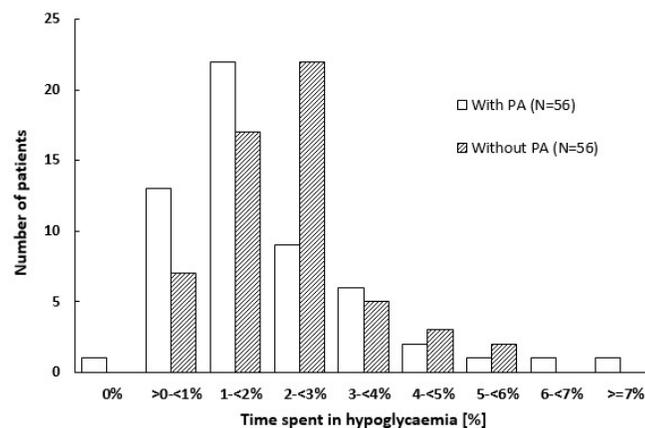


Figure 21. Distribution de fréquence du temps passé en hypoglycémie selon les jours avec ou sans AP. Nombre de patients ayant déclaré ou non une session d'AP, en fonction du pourcentage de temps passé en hypoglycémie (TBR-70). L'analyse statistique avec un modèle logistique ordinal a montré que le temps en hypoglycémie était significativement plus faible avec AP que sans AP ($P = 0,0065$).

Critères secondaires.

1. *Temps passé en hypoglycémie.* Les Tableaux suivants montrent que le temps passé en hypoglycémie (TBR-70) n'était modifié ni par l'intensité de l'AP (Tableau 19), ni par sa durée (Tableau 20).

Tableau 19. *Influence de l'intensité de l'AP sur le temps passé en hypoglycémie*

Intensité de l'AP	Légère	Modérée	Intense
Nombre d'observations	N = 36	N = 50	N = 34
TBR (%)	1,6 ± 1,8	2,0 ± 1,4	2,2 ± 1,7
Significativité	NS		

N, nombre de sessions. TBR, time below range (les 3 groupes ont été comparés avec le test de Kruskal-Wallis)

Tableau 20. *Influence de la durée de l'AP sur le temps passé en hypoglycémie*

Durée de l'AP (min)	<30	30-60	60-90	>90
Nombre d'observations	N= 13	N = 50	N = 34	N = 52
TBR (%)	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,3
Significativité	NS			

N,

nombre de sessions. TBR, time below range (test de Kruskal-Wallis).

Par ailleurs, le temps écoulé entre l'annonce et le début de la session d'AP n'a pas eu d'influence significative sur le TBR-70 (Tableau 21). Le TBR du jour au lendemain n'était pas significativement différent après des jours avec ou sans PA (1,2 % ± 0,2 % contre 1,6 % ± 0,2 %, respectivement ; $P = 0,507$).

Tableau 21. *Influence du délai entre l'annonce et le début de la session sur le temps passé en hypoglycémie (TBR-70)*

Délai (min)	>60	30-60	<30	0
Nombre d'observations	N = 42	N = 48	N = 44	N = 46
TBR (%)	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3
Significativité	NS			

N, nombre de sessions. TBR, time below range (test de Kruskal-Wallis).

2. *Resucrage préventif.* L'apport préventif en glucides (ou resucrage) était significativement plus élevé avec AP que sans activité (Figure 22). Ce fut le cas pour le resucrage préventif recommandé par l'algorithme de DBLG1 ($31,1 \pm 29,9$ versus $18,4 \pm 25,4$ g/ jour, $P < 0,0001$), ainsi que pour le resucrage choisi et enregistré par le patient ($41,1 \pm 35,5$ vs $21,8 \pm 28,5$ g/jour, $P < 0,0001$) (Figure 22). Il est à noter que le resucrage préventif enregistré était augmenté avec l'augmentation de la durée de la session. Ainsi par exemple, pour les durées de session supérieures à 90 min et pour celles inférieures à 30 min, les resucrages étaient respectivement de $49,4 \pm 38,3$ et de $37,8 \pm 30,3$ g de glucides/jour ($P < 0,001$). Le délai entre la prise préventive de glucides et le début de la session était de $36,4 \pm 57,0$ minutes (min-max 1-1295 minutes ; médiane 59 minutes). Le même patient qui avait annoncé une séance d'activité la veille (21,6 heures) avait annoncé la prise de glucides de resucrage au même moment.

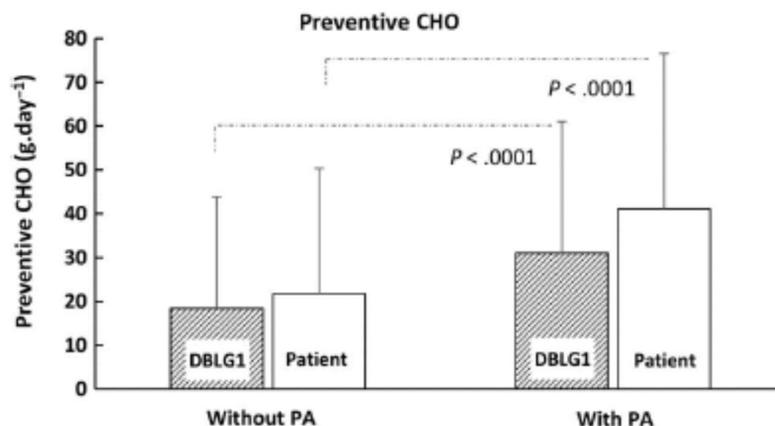


Figure 22. Apport préventif de glucides (CHO). "DBLG1" indique l'apport préventif recommandé par le système ; "Patient" indique l'apport préventif enregistré par le patient.

3. *Doses d'insuline administrée.* L'administration totale d'insuline était significativement plus faible durant les jours avec AP ($31,5 \pm 10,5$ U/jour) par rapport aux jours sans AP ($34,0 \pm 10,5$ U/jour; $P < 0,0001$) (Figure 23). Des résultats similaires ont été obtenus : (i) avec l'insuline basale ($10,5 \pm 0,5$ U/jour versus $11,1 \pm 0,5$ U/j pour les jours avec et sans AP, respectivement ($P < 0,001$), et (ii) avec l'insuline administrée en bolus ($21,0 \pm 1,0$ U/jour

contre $23,0 \pm 1,0$ U/jour ; $P < 0,001$). La covariable HbA1c avait un effet positif et significatif sur les doses d'insuline basale, sur les doses de bolus et sur les doses totales d'insuline ($2,7 \pm 5,9$, $4,9 \pm 8,7$ et $7,5 \pm 13,4$, respectivement ; $P < 0,001$ pour chaque variable ; en revanche, la covariable Centre n'a eu aucun effet).

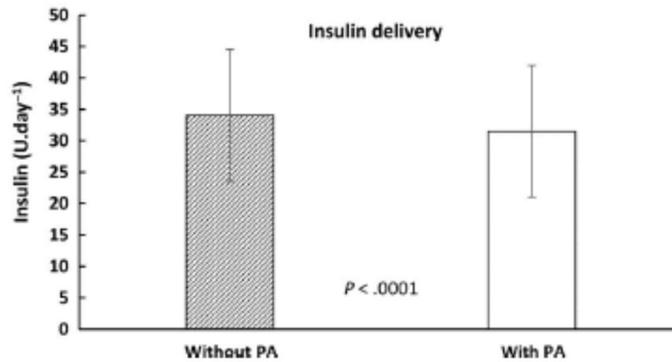


Figure 23. Dose quotidienne totale d'insuline administrée

4. *Glycémie moyenne et variabilité (MCG).* La Figure 24 représente l'évolution au fil du temps de la valeur médiane du taux de glucose interstitiel ramenée sur 24h et les intervalles interquartile (IQR) obtenus avec le capteur de glucose (CGM) les jours avec PA (couleur rouge) ou sans PA (couleur grise). La valeur moyenne était légèrement et significativement plus élevée pour les jours avec AP ($158,6 \pm 12,0$ mg/dL soit $8,82 \pm 0,67$ mmol/L) par rapport aux jours sans AP ($156,3 \pm 12,0$ mg/dL ou $8,69 \pm 0,67$ mmol/L ; $P = 0,044$). Le coefficient de variation moyen était, faiblement mais significativement, plus élevé en cas d'AP que sans AP ($32,0 \% \pm 3,7 \%$ versus $30,9 \% \pm 3,7 \%$; $P = 0,019$).

Une modeste (+0,9 %), mais significative augmentation du temps quotidien passé en hyperglycémie (TAR) a été observée pour les jours avec AP ($28,7 \% \pm 9,3 \%$) par rapport aux jours sans AP ($26,8 \% \pm 8,6 \%$, $P = 0,017$). Enfin, une très faible, mais significative, diminution a été constatée du temps quotidien passé dans la cible (TIR-180) pour les jours avec AP ($69,1 \% \pm 8,2 \%$) par rapport aux jours sans AP ($70,9 \% \pm 8,2 \%$, $P = 0,017$).

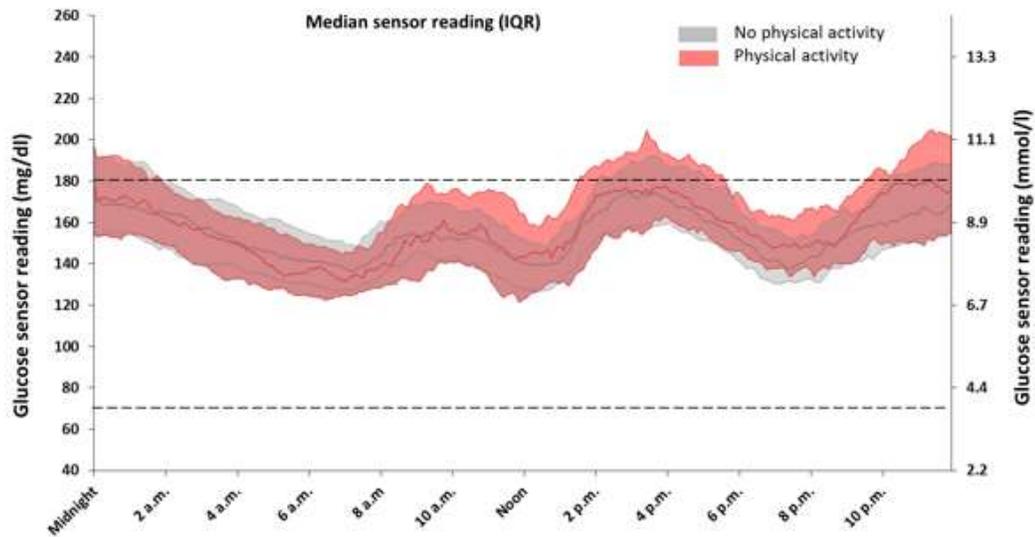


Figure 24. Médiane du glucose interstitiel et intervalle interquartile (IQR) en fonction de l'AP. Le glucose interstitiel quotidien (cycle de 24h) a été enregistré par surveillance continue du glucose (CGM), les jours avec PA (en rouge) ou sans PA (en gris). Les lignes pointillées haute et basse représentent les limites inférieure et supérieure de la plage normale (70 et 180 mg/dl soit 3,9 et 10,0 mmol/L, respectivement).

2.2.2.4. Limitations de l'étude

Les limites de l'étude étaient similaires à celles d'autres études en vie réelle. En particulier, les participants étaient libres de décider du type d'AP pratiquée ; seules la durée et l'intensité (autoévaluée : légère, modérée, intense) de chaque séance d'AP ont été recueillies dans la base de données. Les participants n'ont manifestement pas respecté à la lettre l'apport en glucides recommandé par l'algorithme DBLG1. De plus, il n'a pas été possible de comparer les performances du dispositif DBLG1 de Diabeloop à celles du traitement conventionnel témoin (pompe et capteur de glucose), les phases d'AP réalisées lorsque les patients étaient en boucle ouverte n'ayant pas été enregistrées (les annonces faites au système DBLG1 d'AP à venir, durée et intensité, sont enregistrées automatiquement par celui-ci). La nature *post hoc* de l'analyse exclut *de facto* l'évaluation de la puissance statistique. Les facteurs physiologiques qui peuvent contribuer à modifier le contrôle de la glycémie pendant l'AP n'ont pas été étudiés (ex. contre-régulations impliquant le système nerveux autonome et/ou glucagon). Hormis le TIR, TBR et TAR, le taux moyen de glucose et le coefficient de variation, les autres excursions glycémiques (hyper et hypoglycémiques) n'ont pas été analysées. Cette analyse a exploité a posteriori, des données

non prévues pour l'analyse réalisée. En particulier, même l'AP est quantifiée (intensité et durée renseignées dans le système DBLG1 au moment de l'annonce), le type d'AP lui n'est pas renseigné (vélo, course, marche, autre). Enfin, l'algorithme actuel du système DBLG1 n'est pas en mesure de traiter différemment les AP réalisées en phase post-prandiale de celles réalisées à jeun ou en phase post-absorptive. Or il a bien été montré (cf. Duclos M, Berné C, 2019) que l'horaire de l'activité physique par rapport au repas était à prendre en compte car susceptible d'induire un ajustement différent du traitement insulinique.

2.2.2.5. Conclusion

Bien que le risque accru d'hypoglycémie en cas d'activité physique ne soit plus à démontrer avec les thérapeutiques conventionnelles (multi-injections d'insuline ou pompe à insuline S/C éventuellement couplée à une MCG) (Brazeau, Rabasa-Lhoret et al. 2008, Younk, Mikeladze et al. 2011, Campbell, Kime et al. 2017, Duclos, Berne et al. 2019, Scott, Kempf et al. 2019), nous n'avons pas observé dans cette étude de 12 semaines, davantage d'hypoglycémies avec AP que sans AP lors de l'utilisation de DBLG1, et ce, *a priori*, quelle que soit l'AP réalisée par le patient. Ce constat est accompagné d'une augmentation de l'apport préventif en glucides et d'une réduction de l'apport d'insuline. Nous avons également noté lors des jours avec PA une augmentation faible, mais significative, de la variabilité glycémique ainsi que du temps passé en hyperglycémie (TAR); il d'ailleurs faut noter que ces dernières sont sensiblement supérieures aux recommandations, dans les deux groupes (TAR <25%, voir Tableau 1). Les développements et améliorations à venir des algorithmes de systèmes en BF incluant l'annonce et la gestion de l'AP devront tenir compte de ces observations.

BRIEF REPORT

No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial

Sylvia Franc MD^{1,2,3} | Pierre-Yves Benhamou MD⁴ | Sophie Borot MD⁵ |
Lucy Chaillous MD⁶ | Brigitte Delemer MD⁷ | Maeva Doron PhD⁸ |
Bruno Guerci MD⁹ | Hélène Hanaire MD¹⁰ | Erik Huneker PhD¹¹ |
Nathalie Jeandidier MD¹² | Coralie Amadou MD^{1,13} | Eric Renard MD¹⁴ |
Yves Reznik MD¹⁵ | Pauline Schaepelynck MD¹⁶ | Chantal Simon MD¹⁷ |
Charles Thivolet MD¹⁸ | Claire Thomas PhD³ | Patrick Hannaert PhD¹⁹ |
Guillaume Charpentier MD^{2,3}

¹Department of Diabetes, Sud-Francilien Hospital, Corbell-Essonnes, France

²Centre d'Etude et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète (CERITD), Evry, France

³Laboratoire de Biologie de l'Exercice pour la Performance et la Santé, Université Evry Val d'Essonne, Institut de Recherches Biomédicales des Armées, Université Paris Saclay, Evry, France

⁴Department of Diabetology, University Hospital Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁵Department of Endocrinology, Metabolism, Diabetes and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjoz, Besançon, France

⁶CHU de Nantes - Hospital Laennec, Saint-Herblain, France

⁷Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Reims University Hospital, Reims, France

⁸Universit e Grenoble Alpes, Commissariat   l'Energie Atomique, Laboratoire d'electronique et de technologie de l'information, Département micro Technologies pour la Biologie et la Santé, Grenoble, France

⁹Endocrinology-Diabetes Care Unit, University of Lorraine, Vandoeuvre Lès Nancy, France

¹⁰Department of Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, CHU Toulouse, University of Toulouse, Toulouse, France

¹¹Diabeloop S.A., Paris, France

¹²Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, CHRU of Strasbourg (UDS), Strasbourg, France

¹³University Paris-Saclay, Orsay, France

¹⁴Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Montpellier University Hospital, and Institute of Functional Genomics, CNRS, INSERM, University of Montpellier, Montpellier, France

¹⁵Department of Endocrinology, University of Caen Côte de Nacre Regional Hospital Center, Caen, France

¹⁶Department of Nutrition-Endocrinology-Metabolic Disorders, Marseille University Hospital, Sainte Marguerite Hospital, Marseille, France

¹⁷Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France

¹⁸Center for Diabetes, Lyon University Hospital, Lyon, France

¹⁹School of Medicine and Pharmacy of Poitiers, Isch mie Reperfusion en Transplantation d'Organes Mécanismes et Innovations Th rapeutiques, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unit e Mixte de Recherche 1082, Poitiers, France

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
  2021 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

Correspondence

Sylvia Franc, MD, Department of Diabetes,
Sud-Francilien Hospital, 40 Avenue Serge
Dassault, 91100 Corbeil-Essonnes, France.
Email: sylvia.franc@chsf.fr

Funding information

Diabeloop SA; French Innovation Fund

Abstract

A post hoc analysis of the Diabeloop WP7 multicentre, randomized controlled trial was performed to investigate the efficacy of the Diabeloop Generation-1 (DBLG1) closed-loop system in controlling the hypoglycaemia induced by physical activity (PA) in real-life conditions. Glycaemic outcomes were compared between days with and without PA in 56 patients with type 1 diabetes (T1D) using DBLG1 for 12 weeks. After the patient announces a PA, DBLG1 reduces insulin delivery and, if necessary, calculates the amount of preventive carbohydrates (CHO). Daily time spent in the interstitial glucose range less than 70 mg/dL was not significantly different between days with and without PA ($2.0\% \pm 1.5\%$ vs. $2.2\% \pm 1.1\%$), regardless of the intensity or duration of the PA. Preventive CHO intake recommended by the system was significantly higher in days with PA (41.1 ± 35.5 vs. 21.8 ± 28.5 g/day; $P < .0001$), and insulin delivery was significantly lower (31.5 ± 10.5 vs. 34.0 ± 10.5 U/day; $P < .0001$). The time spent in hyperglycaemia and the glycaemic variation coefficient increased significantly on days with PA. In real-life conditions, the use of DBLG1 avoids PA-induced hypoglycaemia. Insulin adjustments and preventive CHO recommendation may explain this therapeutic benefit.

KEYWORDS

artificial pancreas, closed-loop system, continuous glucose monitoring, glycaemic control, hypoglycaemia, insulin pump therapy, physical activity, physical intervention, randomized controlled trial, type 1 diabetes

1 | INTRODUCTION

The ideal goal of insulin therapy for type 1 diabetes (T1D) is to normalize blood glucose levels, without increasing exposure to hypoglycaemia. A meta-analysis of 27 randomized controlled trials (RCTs) by Weisman et al.¹ showed that closed-loop (CL) artificial pancreas systems allow staying within the glycaemic target for a significantly longer time compared with conventional pump therapy (continuous subcutaneous insulin infusion with blinded continuous glucose monitoring [CGM] or unblinded sensor-augmented pump [SAP] therapy). However, CL systems often do not protect against sudden drops in blood glucose caused by moderate intensity physical exercise (PE).²⁻⁴

In 12 patients under glycaemic control with a Medtronic-derived CL system, Patel et al.⁵ showed that a simple method to prevent hypoglycaemia was to eat a snack just before and in the middle of the PE period (see also de Bock et al.⁶). Turksoy et al.⁷ reported that consuming an appropriate amount of carbohydrates (CHO) combined with predictive hypoglycaemia alarms can prevent most hypoglycaemic events.

The Diabeloop Generation-1 (DBLG1) CL system is a hybrid, single-hormone CL device, which has a self-learning algorithm that regulates insulin delivery as a function of CGM, CHO intake and PA lasting more than 15 minutes.^{8,9} We have previously shown that DBLG1 completely suppressed exercise-induced hypoglycaemia in 14 free-living patients consuming unrestricted diets for 3 days.⁹

Regular physical activity (PA) is beneficial for patients with T1D because it improves well-being and fitness, reduces cardiovascular risk and helps with reaching target lipid profile and glycaemic goals.^{10,11} A previous 12-week randomized study in 63 free-living patients eating an unrestricted diet (Diabeloop WP7 trial) showed that DBLG1 improves glucose control compared with SAP systems.⁸ Unlike SAP systems, DBLG1 records PA data in its internal memory. Therefore, the Diabeloop WP7 database was accessed to compare hypoglycaemia on days with and without PA.

2 | METHODS**2.1 | Study design**

Post hoc analysis of the Diabeloop WP7 study, a 12-week, multicentre, open-label, randomized, controlled, crossover trial of DBLG1 in 68 patients with T1D under real-life conditions⁸ (ClinicalTrials.gov NCT02987556), was performed. The trial involved 12 French centres, from March 2017 until August 2018. A full description of the study is presented in Benhamou et al.⁸ Briefly, participants were adult patients with T1D and an HbA1c of 10% or less, who were treated with wearable insulin pump therapy. Patients were randomly assigned (1:1) to receive DBLG1-driven insulin therapy or sensor-assisted pump therapy over 12 weeks, followed by an 8-week washout period and the subsequent crossover intervention. Only the CL crossover period was analysed.

Similar to other studies in real-life conditions, participants were free to decide the characteristics of their PA. They were only asked to announce the duration and intensity (mild, moderate, intense) of each PA session, 60 minutes before starting it.⁸ We have previously shown¹² that the patient's self-assessment of PA intensity is reliable. Thus, patients who perform PA at 50% of VO_2 max self-rate it as moderate and those performing PA at 75% of VO_2 max self-rate it as intense. When the patient declares a PA at least 2 hours before its onset, and if the glycaemic forecast is lower than 160 mg/dL (at the beginning of PA), a preventive CHO intake is requested depending on (a) the intensity of the PA and (b) the deviation from the glycaemic target.

2.2 | The Diabeloop system

A Cellnovo (or Kaleido) insulin patch pump is managed by the Diabeloop application installed on an android smartphone, and is connected to a Dexcom G5 Mobile CGM system using Bluetooth Low Energy technology (for technical details, see^{8,9,13,14}).

DBLG1 comprises the announcement of PA and the software calculation of a preventive CHO intake. The latter is calibrated according to the duration and intensity of the PA to be performed.^{8,9} The CGM provides one glycaemia value every 5 minutes to the system. The self-learning algorithm rapidly optimizes insulin delivery during hypoglycaemic or hyperglycaemic challenges (in approximately 7 hours; it takes approximately 7 days to perform long-term optimization).

2.3 | Outcome measures

The Diabeloop database was accessed to extract the following data (recorded during the DBLG1 periods): (a) days with or without recorded PA, (b) PA duration and intensity, (c) time between the announcement and the start of the PA (notifications made at the beginning or after the session were considered "without announcement"), (d) daily time (24 hours) and overnight time spent in the interstitial glucose range less than 70 mg/dL (time below range [TBR]), (e) preventive CHO intake recommended by DBLG1, (f) preventive CHO intake estimated and recorded by the patient, (g) insulin delivery, (h) mean CGM and variation coefficient. Cut-points for each glycaemic range were those used in the Diabeloop WP7 RCT⁸ and defined in the consensus report of outcome measures for artificial pancreas clinical trials.¹⁵

2.3.1 | Primary outcome measure

The primary outcome was the difference in TBR between days with and without PA.

2.3.2 | Secondary outcome measures

Secondary outcomes included the following comparisons between days with and without PA: TBR as a function of the intensity, duration and

delay of PA announcement, preventive CHO, insulin delivery, mean glycaemia estimated from interstitial glucose and variation coefficient, time spent in the normoglycaemic range (TIR 70-180 mg/dL) and in the hyperglycaemic range of more than 180 mg/dL (time above range [TAR]).

2.4 | Statistical analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Statistical comparisons of the primary outcome (TBR between days with and without PA) were made using two methods: (a) a mixed model for repeated measures, with corrections for baseline HbA1c and centre, and (b) an ordinal logistic model with multinomial distribution (1% TBR classes, cumulative logit link function), with corrections for baseline HbA1c and Centre. For preventive CHOs (system-recommended and patient-declared), statistical comparisons were made with the Wilcoxon test (days with vs. days without PA) or with the Kruskal-Wallis test (PA intensity, duration and delay of announcement). Other statistical comparisons were made with the above mixed model.

3 | RESULTS

3.1 | Participants

Sixty-three patients completed both CL 12-week treatment periods and were included in the study.⁸ Their mean age was 48.2 \pm 13.4 years, 62% were female and they had a medium-high education level. Mean diabetes duration was 28 \pm 13.6 years; mean HbA1c level was 7.6% \pm 0.9% (59.4 \pm 9.8 mmol/mol).

3.2 | Registered PA events

The Diabeloop database registered 1256 PA events. Seven patients did not record any PA, and were excluded from the analysis. The remaining 56 participants recorded 19.9 \pm 24.1 PA events/patient. There were 938 days with at least one PA event announced and 4260 days with no announced PA. Patients announced in advance 71.4% of their PA sessions. One PA session was announced the day before (21.6 hours) and the remaining sessions were announced with an average upstream time of 79.4 \pm 82.8 minutes (min-max 1-596 minutes; median 59 minutes) (Table S1 and Figure S1). The duration of PA was 82.3 \pm 58.3 minutes (min-max 8-480 minutes; median 60 minutes) (Table S2 and Figure S2), with intensity, "mild" (40%), "moderate" (41%) or "intense" (19%), respectively.

3.3 | Primary outcome

According to the mixed model for repeated measures, TBR was not significantly different between days with or without PA announced to the software (2.0% \pm 1.5% vs. 2.2% \pm 1.1%, respectively; $P = .282$)

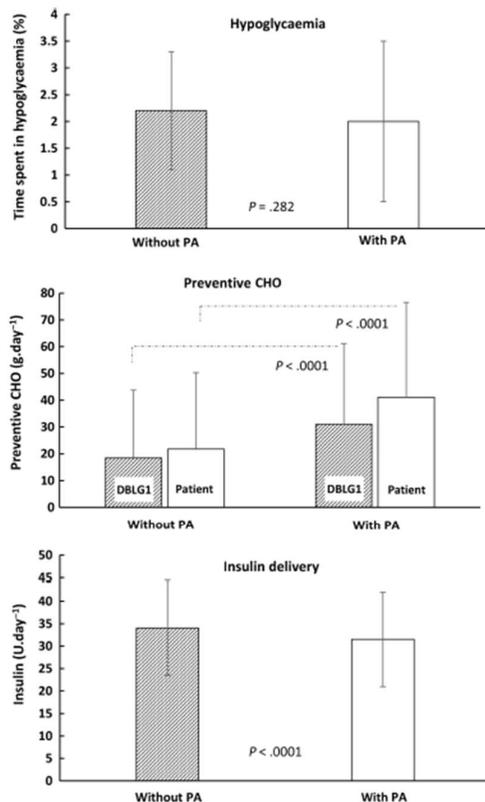


FIGURE 1 Time spent in hypoglycaemia during days with or without physical activity, and associated changes in carbohydrate (CHO) intake and insulin delivery. (Top) Time spent in hypoglycaemia (interstitial glucose <70 mg/dL). (Middle) Preventive CHO intake. “DBLG1” indicates preventive CHO intake recommended by the system. “Patient” indicates preventive CHO intake recorded by the patient. (Bottom) Insulin delivery

(Figure 1, top panel). One patient spent 1 day with TBR = 0% and most patients were in the TBR range of >0% to 4% range. Statistical analysis with the ordinal logistic model (with 1% TBR classes) confirmed that there was no more TBR with PA than without PA (Figure S3). In fact, the TBR was significantly lower with PA than without PA (*P* = .0065).

3.4 | Secondary outcomes

TBR was not significantly influenced by: (a) PA intensity (TBR = 1.6% ± 1.8% [*N* = 36] for mild, 2.0% ± 1.4% for moderate [*N* = 50] and 2.2% ± 1.7% [*N* = 34] for intense; *P* = .209; *N* indicates the number of patients) or (b) PA duration (TBR = 1.9% [*N* = 13] for <30 minutes, 2.1% [*N* = 46] for 30–60 minutes, 1.9% [*N* = 44] for 60–90 minutes,

2.0% [*N* = 52] for >90 minutes; *P* = .953). The time elapsed between the announcement and the onset of PA did not significantly influence the TBR (1.7% ± 0.3%, 2.3% ± 0.3%, 2.2% ± 0.3% and 2.3% ± 0.3% for announcement at 60 or more minutes before PA, 30–60 minutes before PA, <30 minutes before PA and at the start of PA, respectively; *P* = .285). Overnight TBR was not significantly different after days with or without PA (1.2% ± 0.2% vs. 1.6% ± 0.2%, respectively; *P* = .507).

Preventive CHO intake was significantly higher with PA than without PA (Figure 1, middle panel). This was the case for the preventive CHO recommended by DBLG1 (31.1 ± 29.9 vs. 18.4 ± 25.4 g/day, *P* < .0001), as well as for the preventive CHO recorded by the patient (41.1 ± 35.5 vs. 21.8 ± 28.5 g/day, *P* < .0001) (Figure 1, middle panel). Recorded CHO intake increased with increasing PA duration (e.g. 49.4 ± 38.3 vs. 37.8 ± 30.3 g/day for >90- and <30-minute periods, respectively; *P* < .001). The mean delay between the intake and the PA onset was 36.4 ± 57.0 minutes (min-max 1–1295 minutes; median 59 minutes). The same patient who announced a PA session the day before (21.6 hours) announced the intake at the same time

Total insulin delivery was significantly lower on days with PA (31.5 ± 10.5 U/day) compared with days without PA (34.0 ± 10.5 U/day; *P* < .0001) (Figure 1, bottom panel). Similar results were obtained with basal insulin (10.5 ± 0.5 U/day vs. 11.1 ± 0.5 U/day on days with and without PA, respectively; *P* < .001), and for bolus insulin (21.0 ± 1.0 U/day vs. 23.0 ± 1.0 U/day; *P* < .001). The HbA1c covariate had a positive and significant effect on basal, bolus and total insulin doses (2.7 ± 5.9, 4.9 ± 8.7 and 7.5 ± 13.4, respectively; *P* < .001 for each variable; Centre had no effect).

Figure S4 shows the median sensor IQRs of CGM levels: mean value was slightly, but significantly higher with PA (158.6 ± 12.0 mg/dL) than without PA (156.3 ± 12.0 mg/dL; *P* = .044). The average CGM coefficient of variation was higher with PA (32.0% ± 3.7%) than without PA (30.9% ± 3.7%; *P* = .019).

An increase in the daily time spent in TAR was observed with PA (28.7% ± 9.3%) versus without PA (26.8% ± 8.6%, *P* = .017). A very small, but significant decrease was found in the daily time spent in TIR with PA (69.1% ± 8.2%) compared with TIR without PA (70.9% ± 8.2%, *P* = .017).

4 | DISCUSSION

No more hypoglycaemia was found on days with PA compared with days without PA when using DBLG1 for 12 weeks, regardless of the duration or intensity of the PA. This finding was accompanied by an increase in preventive CHO intake and a reduction in insulin delivery. A small but significant increase in hyperglycaemic time was found in days with PA.

Various approaches have been used to prevent or manage hypoglycaemia, and help people with T1D to engage in safe and regular PA.^{2–4} These include education concerning the timing and type of PA.^{2,4} The PEAK group¹¹ issued a consensus statement on glucose targets, insulin dose adjustments and nutritional issues. The American

TABLE 1 Prevention of physical activity (PA)-induced hypoglycaemia with closed-loop (CL) systems combined with dietary interventions

System	Reference	N	Time frame	Dietary intervention	Result
Medtronic PID-IFB	5	12	105 min	CHO supplement (15-30 g)	No decrease in glucose levels
Medtronic 670G	6	8	4 d	CHO supplement ^a	No exercise-induced hypoglycaemia
Multivariable HEA	7	6	3 d	CHO supplement (14 ± 7.8 g)	Most hypoglycaemic events were avoided
DBLG1	9	13	3 d	Unrestricted (CHO = 12-17 g) ^b	No exercise-induced hypoglycaemia
DBLG1	This study	63	12 wk	Unrestricted (CHO ~30 g)	No more hypoglycaemia on days with PA

Abbreviations: CHO, carbohydrates; DBLG1, Diabeloop first-generation CL system; HEA, hypoglycaemia early alarm; N, number of patients; PID-IFB, proportional-integral-derivative with insulin feedback.

^aCalculated for each participant.

^bValue obtained from the Diabeloop SP6 database (not reported in Hanaire et al.⁷).

Diabetes Association recommends that adults with T1D engage in at least 150 minutes of moderate to vigorous aerobic activity per week.¹⁶ This objective was partially achieved in our study, where patients underwent PA sessions (mostly mild to moderate) of an average duration of 136.5 minutes per week.

Current guidelines recommend limiting PA-induced hypoglycaemia by reducing or suppressing insulin delivery. In patients using insulin pumps, manually reducing the subcutaneous insulin infusion within 60-90 minutes before starting PA lowers "insulin on board" and reduces the occurrence of hypoglycaemia.^{11,17,18} This seems difficult to achieve in real-life conditions¹⁹ because it implies anticipating PA sessions at least 1 hour before the start of exercise (only a small benefit was observed with insulin administration adjustments made 5 minutes before²⁰). Moreover, marked reductions in blood glucose are not prevented simply by reducing insulin delivery.⁵ In such a case, a CHO supplement⁵⁻⁷ or an unrestricted diet⁹ prevents exercise-induced hypoglycaemia. The control of PA-induced hypoglycaemia by DBLG1 was associated with a calibrated increase in preventive CHO intake (mean value = 20 g) and a small but significant reduction of insulin delivery (-2.5 units).

The participants in our study consumed a preventive CHO of around 30% more than that recommended by DBLG1, and this may have contributed to the increase in hyperglycaemic time on days with PA versus days without PA (28 minutes). Activation of counter-regulatory mechanisms during intense anaerobic or aerobic PA may also have played a role in the observed hyperglycaemia.^{21,22}

The present post hoc analysis of the Diabeloop WP7 trial clearly confirms and extends previous studies^{5-7,9} that have shown that PA-induced hypoglycaemia can be avoided by adding CHO supplements or an unrestricted diet (Table 1). Dual-hormone systems (insulin and glucagon) can prevent PA-hypoglycaemia,³ but increase the cost and complexity of insulin pump devices.

4.1 | Study limitations

The study limitations were similar to those of other real-life studies. In particular, participants were free to decide the characteristics of their PA, and only the duration and intensity (mild, moderate, intense) of

each PA session were documented in the Diabeloop database. Participants did not sufficiently observe the CHO intake recommended by DBLG1. Preventive CHO may favour weight gain. We were unable to compare the performance of DBLG1 with that of standard care, because only DBLG1 recorded upcoming PA announcements (duration and intensity of PA). The post hoc nature of this analysis precluded the assessment of statistical power. Physiological factors that may contribute to glycaemic control during PA were not studied (e.g. counter-regulations involving the autonomic nervous system and/or glucagon).²³ Besides TIR (CGM 70-180 mg/dL), TBR (CGM <70 mg/dL) and TAR (CGM >180 mg/dL), other glycaemic excursions were not analysed. The algorithm of the CL system does not distinguish PA performed in the postprandial versus the post-absorptive state.

In conclusion, when using DBLG1 in real-life conditions, there is no more hypoglycaemia on days with PA compared with days without PA. This absence of supplementary hypoglycaemia was independent of the PA intensity and duration or the delay in notification. Small but significant increases in hyperglycaemic time and glycaemic variability were found on days with PA. Future studies should take this concern into account, in order to improve the algorithms of CL systems comprising the announcement of PA.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge Ricardo P. Garay (Craven, Villemeis-sur-Orge, France) for editorial support. Diabeloop S.A. (Paris, France) provided the CL artificial pancreas. This study was funded by the French Innovation Fund and Diabeloop S.A. CERITD designed and conducted the study. Parts of the results were presented at the ATTD 2020 meeting (February 2020, Madrid), and at the virtual congress of the Francophone Diabetes Society in September 2020.

CONFLICT OF INTEREST

SF declares congress invitations from Sanofi, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche, Abbott and Boehringer; she has received speaker honoraria from Lilly and Novo Nordisk, and served on advisory board panels for Novo Nordisk, Diabeloop, Roche, Sanofi, Janssen and Lifescan. She also owns shares in Diabeloop SA. PYB has received speaker honoraria from Abbott, Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk and Sanofi, and has served on advisory board panels for Abbott,

Diabeloop, Roche, Medtronic, Dexcom, Insulet, Lifescan, Eli Lilly, Novo Nordisk and Sanofi. SB has received personal compensation for board participation and speaking fees from Abbott, Eli Lilly, Novo Nordisk, Medtronic and Sanofi Aventis. LC has received personal compensation for board participation and speaking fees from Eli Lilly, Lifescan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Medtronic and Sanofi Aventis. BD has received personal compensation for board participation and speaking fees from Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, MSD and Astra Zeneca. MD is employed by Univ. Grenoble Alpes, CEA LETI, F-38000 Grenoble. BG participated as an advisory panel/board member of Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Novartis, GSK, MSD, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Abbott, Medtronic and Roche Diagnostics; he also participated as a clinical investigator for Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, GSK, BMS, AstraZeneca, Medtronic, Abbott, Roche Diagnostics, MSD, Novartis, Janssen and Boehringer Ingelheim, and received research support from Medtronic, Vitalaire, Sanofi, Eli Lilly and Novo Nordisk. HH has received personal compensation for board participation and speaking fees from Abbott, Dexcom, Eli Lilly, Lifescan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Medtronic, Sanofi Aventis and BD. EH is an employee of Diabeloop SA. NJ received personal compensation for board participation and speaking fees from Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis and Roche. CA has received congress invitations from Eli Lilly and AstraZeneca, and has received speaker honoraria from Diabeloop. ER is a consultant/advisor for Abbott, Air Liquide SI, Bastide Médical, Beckton-Dickinson, Cellnovo, Dexcom, Eli-Lilly, Hillo, Insulet, Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medirio, Medtronic, Novo-Nordisk, Roche Diagnostics and Sanofi-Aventis, and has received research grant/material support from Abbott, Dexcom, Insulet, Roche Diagnostics and Tandem Diabetes Care. YR has received personal compensation for board participation and speaking fees from Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Medtronic, Takeda, Abbott and Roche. PS has received speaking fees from Sanofi, Abbott and Lilly, and for participation on the boards of Novo-Nordisk and Sanofi. C. Thivolet received personal compensation for board participation and speaking fees from Medtronic, Insulet, Sanofi, Lilly, Novo-Nordisk and Abbott. CS, C. Thomas and PH have no conflicts of interest to declare. GC is CMO of Diabeloop SA, owns shares in Diabeloop SA, is employed by CERITD and received personal compensation for board participation, research funding and speaking fees from Astra-Zeneca, Boehringer, Eli Lilly, Johnson & Johnson, MSD, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis and Voluntas.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SF, PYB, SB, LC, BD, BG, HH, NJ, CA, ER, YR, PS, ChT and GC designed the study. SF and GC wrote the protocol and liaised with regulatory authorities. SF, PYB, SB, LC, BD, BG, HH, NJ, CA, ER, YR, PS, ChT and GC were involved with patient enrolment and follow-up. SF, PYB, SB, LC, BG, HH, NJ, CA, ER, YR, PS, CS, ChT, CIT, PH and GC interpreted data. MD engineered the algorithm. SF wrote the manuscript. All the authors revised the manuscript. SF and PH revised and edited the final version of the manuscript, which was accepted by all authors.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/dom.14442>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data will be available upon request to SF.

ORCID

Sylvia Franc  <https://orcid.org/0000-0001-5123-7743>

Pierre-Yves Benhamou  <https://orcid.org/0000-0003-4378-0468>

Hélène Hanaire  <https://orcid.org/0000-0002-8794-8990>

Eric Renard  <https://orcid.org/0000-0002-3407-7263>

Yves Reznik  <https://orcid.org/0000-0002-6267-8058>

Patrick Hannaert  <https://orcid.org/0000-0003-4995-3913>

REFERENCES

- Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al. 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;5:501-512.
- Cockcroft EJ, Narendran P, Andrews RC. Exercise-induced hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Exp Physiol.* 2020;105:590-599.
- Tagougui S, Taleb N, Molva J, et al. Artificial pancreas systems and physical activity in patients with type 1 diabetes: challenges, adopted approaches, and future perspectives. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13:1077-1090.
- Zaharieva DP, Messer LH, Paldus B, et al. Glucose control during physical activity and exercise using closed loop technology in adults and adolescents with type 1 diabetes. *Can J Diabetes.* 2020;44:740-749.
- 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;18:794-799.
- de Bock M, Dart J, Roy A, et al. Exploration of the performance of a hybrid closed loop insulin delivery algorithm that includes insulin delivery limits designed to protect against hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11:68-73.
- Turksoy K, Samadi S, Feng J, et al. Meal detection in patients with type 1 diabetes: a new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2016;20:47-54.
- Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health.* 2019;1:e17-e25.
- 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 Obes Metab.* 2020;22:324-334.
- Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, et al. Impact of physical activity on glycaemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care.* 2015;38:1536-1543.
- Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:377-390.
- Franc S, Daoudi A, Pochat A, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1150-1157.
- Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, et al. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial

- period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8:1177-1184.
14. Benhamou PY, Hunecker E, Franc S, et al. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 Diabeloop study. *Acta Diabetol*. 2018;55:549-556.
 15. Maahs DM, Buckingham BA, Castle JR, et al. Outcome measures for artificial pancreas clinical trials: a consensus report. *Diabetes Care*. 2016;39:1175-1179.
 16. American Diabetes A. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S48-S65.
 17. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2019;45:294-300.
 18. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, et al. Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*. 2019;42:824-831.
 19. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, et al. Hypoglycemia event rates: a comparison between real-world data and randomized controlled trial populations in insulin-treated Diabetes. *Diabetes Ther*. 2016;7:45-60.
 20. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, et al. Mini-dose glucagon as a novel approach to prevent exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:1909-1916.
 21. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*. 2002;51(Suppl 1):S271-S283.
 22. Zaharieva DP, Riddell MC. Prevention of exercise-associated dysglycemia: a case study-based approach. *Diabetes Spectr*. 2015;28:55-62.
 23. Lee MH, Vogrin S, Paldus B, et al. Glucose and counterregulatory responses to exercise in adults with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia using closed-loop insulin delivery: a randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2020;43:480-483.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article:

Franc S, Benhamou P-Y, Borot S, et al. No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2170-2176. <https://doi.org/10.1111/dom.14442>

Annexe principale de Franc, Benhamou et al. 2021⁶

Table S1. Clinical studies investigating the efficacy of closed-loop systems to reduce PA-induced hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes

CL Systems	Reference	N	Time frame	CHO supplement	PA-induced hypoglycaemia
DBLG1	This study	63	12 weeks	~30 g	Suppressed
Medtronic PID-IFB	Patel 2019	12	95 min	15-30 g	Suppressed
DBLG1	Hanaire 2019	13	3 days	12-17g†	Suppressed
Omnipod	<u>Sherr</u> 2019	21	4 days	~30 g	Suppressed
eMPC AP	Pinsker 2018	15	2 days	16 g	Suppressed
ZMPC+HMS	<u>Huyett</u> 2017	10	3 days	15 g	Suppressed
Medtronic 670G	<u>DeBock</u> 2017	8	4 days	n.g.	Suppressed

N, number of patients. CHO, carbohydrate. DBLG1, Diabeloop system, generation 1

†, from Diabeloop SP6 database (not reported in Hanaire 2019)

eMPC AP, enhanced Model predictive control artificial pancreas

ZMPC+HMS with Diabetes Assistant platform

PID-IFB, proportional-integral-derivative algorithm with insulin feedback

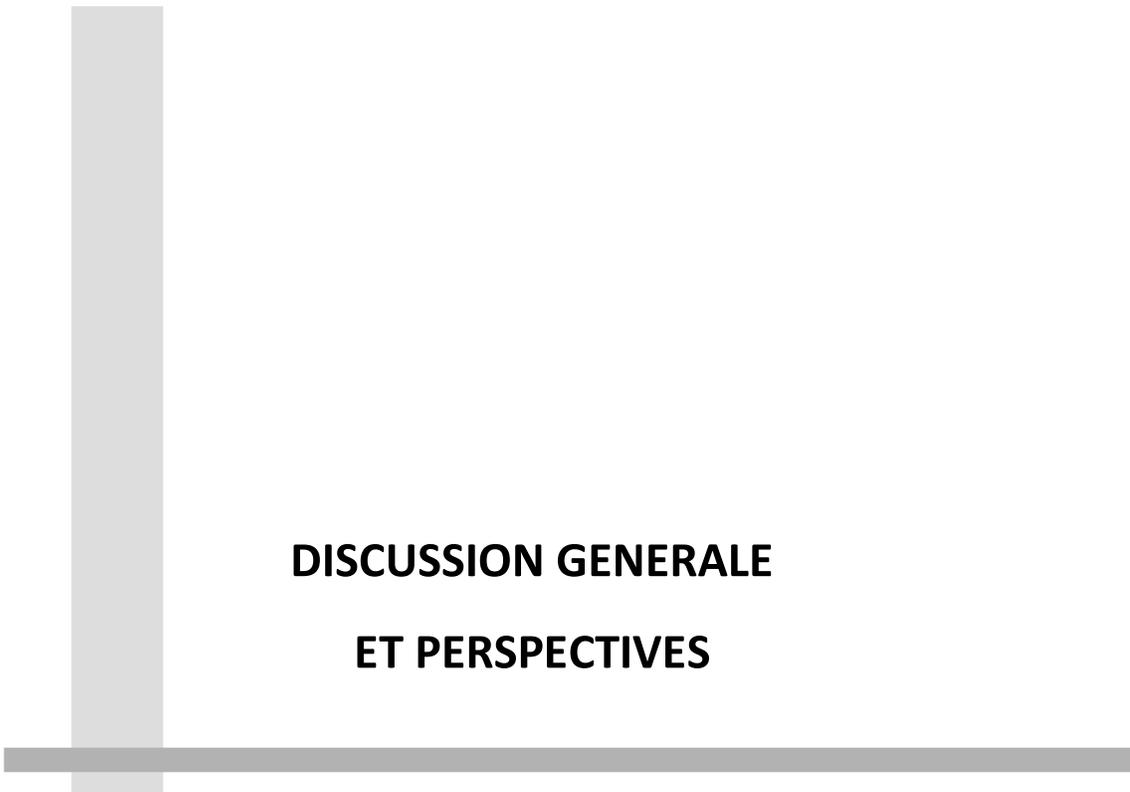
MPC, model predictive control

ZMPC+HMS, Zone Model Predictive Control and Health Monitoring System

n.g., not given

⁶ Les autres éléments des Annexes publiées correspondent aux données déjà présentées dans la section Résultats :

- Délai entre annonce et début de session d'AP (figure et tableau),
- Durée des sessions d'AP (figure et tableau),
- Distribution du temps passé en hypoglycémie (modèle logistique ordinal).



**DISCUSSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

Dans cette Troisième et dernière partie, nous discutons l'ensemble de nos résultats (**Articles 1 à 4**), avant de traiter les défis et perspectives liées à l'introduction de l'insulinothérapie en BF, aux améliorations des systèmes en BF et de leurs composants attendues à court terme, et à l'extension de l'insulinothérapie en BF aux populations particulières.

3.1. Discussion générale des résultats présentés

3.1.1. Généralités

Les essais d'efficacité et tolérance présentés (**Article 1** et **Article 2**) ont montré que le nouveau système d'insulinothérapie en boucle fermée DBLG1 de Diabeloop est significativement plus efficace pour maintenir la glycémie dans la cible que l'insulinothérapie conventionnelle en boucle ouverte (c'est-à-dire avec leur pompe à insuline S/C et soit un capteur Dexcom G5 (Benhamou, Franc et al. 2019) , soit un capteur Dexcom G6 (Amadou, Franc et al. 2021). Elles montrent également que le système DBLG1 est bien toléré, sans défaillance technique constatée au cours des études, avec un temps effectif de fonctionnement en BF de l'ordre de 85%. Globalement, le système DBLG1 offre des performances (et une assurance de sécurité) équivalentes aux deux autres systèmes actuellement disponibles en France, le MiniMed 780G et le Tandem Control-IQ (Weisman, Bai et al. 2017 ; Bekiari, Kitsios et al. 2017 ; Leelarathna, Choudhary et al. 2021) (voir Tableau 2).

L'étude en vie réelle semi-supervisée de l'**Article 3** (Hanaire, Franc et al. 2020) a montré que la thérapie avec le système DBLG1 est plus efficace que la thérapie par pompe et capteur (DexcomG5) pour maintenir la glycémie dans la cible en cas d'exercice physique intense et soutenu. Cependant, le résultat le plus notable de ce travail était que les temps passés en hypoglycémie (<70 mg/dL, 3,9 mmol/l) étaient courts et comparables entre les groupes au cours des 3 jours (BF *versus* BO : $2,6 \pm 2,3$ *versus* $3,4 \pm 3,7\%$), ce qui suggère l'absence d'hypoglycémie supplémentaire à l'effort, au moins dans nos conditions et populations d'étude. Plusieurs hypothèses, non exclusives, peuvent être avancées pour expliquer cette observation en apparente contradiction avec d'autres études (Brazeau, Rabasa-Lhoret et al. 2008, Younk, Mikeldadze et al. 2011, Campbell, Kime et al. 2017) : (i) les faibles effectifs, la durée réduite et la variabilité de l'étude, (ii) la nature semi-supervisée de l'étude (AP pratiquée au centre hospitalier, nuits hospitalisées), voire (iii) une sous-population de

patients « particulièrement consciencieux et attentifs ». Mais l'élément qui nous semble le plus vraisemblable est à relier au fait que le contenu en glucides des repas suivant les phases d'AP n'était pas contrôlé. En effet, en vie réelle, les patients sont libres de consommer *ad libitum*. Ce facteur pourrait expliquer, au moins en partie, l'absence d'hypoglycémie d'effort et cette hypothèse méritait de mener une étude. L'**Article 4** nous a fourni des éléments de réponse.

3.1.2. Réduction de l'incidence des hypoglycémies d'effort par le système DBLG1 en vie réelle

L'**Article 4**, analyse *post hoc* d'efficacité du DBLG1 sur l'hypoglycémie et l'activité physique (Franc, Benhamou et al. 2021) a montré que le temps passé en hypoglycémie était court et non significativement différent entre les jours avec et sans AP (2,0 et 2,2 %, respectivement), et ce, quelle que soit l'intensité ou la durée de l'AP.

3.1.3. Facteurs explicatifs de la réduction des hypoglycémies liées à l'effort

Patel et al. (Patel, Van Name et al. 2016) ont montré qu'une méthode simple pour prévenir l'hypoglycémie liée à l'exercice physique lors d'une administration automatisée d'insuline consistait à prendre une collation juste avant et au milieu de la période d'exercice. Turksoy et al. (Turksoy, Samadi et al. 2016) ont rapporté que la consommation d'une quantité adéquate de glucides associée à des alarmes hypoglycémiques prédictives permettait de prévenir la plupart des événements hypoglycémiques.

Avec le système DBLG1, dès que le patient annonce l'AP à effectuer, le système réduit l'administration d'insuline en augmentant le seuil glycémique (cible + 70 mg/dL, ou cible + 3,9 mmol/L) et, si nécessaire, calcule le resucrage à réaliser, i.e. la quantité de glucides préventifs à ingérer. Par conséquent, dans l'**Article 4**, nous avons comparé le resucrage et l'AP annoncée des jours avec AP par rapport aux jours sans AP. L'apport préventif de glucides recommandé par le système était significativement plus élevé les jours avec AP ($41,1 \pm 35,5$ vs $21,8 \pm 28,5$ g/jour ; $P < 0,0001$), et les doses administrées d'insuline étaient significativement plus faibles ($31,5 \pm 10,5$ vs $34,0 \pm 10,5$ U/ jour ; $P < 0,0001$). Nous en concluons que l'ajustement du débit d'insuline et la recommandation préventive des CHO peuvent expliquer la quasi-suppression de l'hypoglycémie associée à l'effort par le système DBLG1 en vie réelle.

3.1.4. Bilan comparatif des performances de DBLG1 par rapport à la thérapie standard

L'**Article 4** n'est pas inclus dans ce bilan comparatif, puisqu'il s'agit une analyse *post hoc* restreinte aux bras en BF de l'étude SP7 (**Article 1**) qui ne dispose donc pas de comparateur à DBLG1. Pour ce qui concerne les **Article 1, 2 et 3**, les protocoles (RCT ou avant-après) et les durées (3 et 6 mois, 3 jours) sont très différents. En revanche, les nombres de sujets sont du même ordre de grandeur et homogènes (63, 25 et 26). Par ailleurs, les caractéristiques des sujets sont très homogènes, en termes d'âge, de durée d'évolution du diabète et d'expérience préalable avec une pompe et l'insulinothérapie fonctionnelle (voir Méthodes respectives).

Le Tableau 22 présente une synthèse comparative des résultats obtenus dans les trois études pour les principaux critères (et communs aux 3 études), à savoir TIR, TBR, TAR, le coefficient de variation du glucose (glucose interstitiel, rapporté par le MCG) et HbA1c.

TIR. On peut observer que le DBLG1 procure un bénéfice net et significatif dans les trois études en termes de TIR (+9, +17 et +6%). Les deux premières valeurs, qui correspondent aux protocoles « longs » (6 et 3 mois), sont à rapprocher et comparer aux valeurs rapportées dans les méta-analyses, soit 11% environ (voir Tableau 2 et section 1.3.3). Pour « impressionnant » qu'il soit le bénéfice très marqué de TIR (17%) rapporté dans l'**Article 2**, est à relativiser à l'aune de la nature « avant-après » de l'étude, et du niveau « relativement » bas de TIR au démarrage (53%). Comme d'autres, nous avons noté une assez forte dépendance de la réponse à la BF en fonction du TIR de départ (donc du statut et de l'implication du patient) qui demanderait des analyses en sous-groupes.

Tableau 22. Bilan comparatif des effets de DBLG1 sur le contrôle glycémique des sujets atteints de DT1 (Articles 1-2-3)

		TIR (%)	TBR (%)	TAR (%)	CV GI	HbA1c (%)
Article1	BO (SAP)	59,4	4,3	36,3	33,3	-0,14
(RCT, 3 mois)	BF (DBLG1)	68,5	2,0	29,5	31,0	-0,29
N=63	Δ (BF-BO)	+9,2***	-2,4***	-6,8***	-2,3***	-0,15
Article 2	BO (SAP [§])	53,0	2,4	42,0	--	7,9
(6 mois)	BF (DBLG1)	69,7	1,3	29,0	--	7,1
N=25	Δ (BF-BO)	+17,2***	-1,1*	-13**	--	-0,8**
Article 3	BO (SAP)	71,5	4,7	23,8	34,3	--
(RCT, 3 jours)	BF (DBLG1)	77,8	3,8	18,4	32,6	--
N=26	Δ (BF-BO)	+6,3*	-0,9 (NS)	-5,4*	-1,7 (NS)	--

HbA1c, % (variation par rapport à la ligne de base). TIR, *time in range* (70-180 mg/dL, 3,9-10,0 mmol/L). TBR, *time below range* (<70 mg/dL, 3,9 mmol/L). TAR, *time above range* (>180 mg/dL, 10,0 mmol/L). TIR, TAR, TBE, % 24h. BO, boucle ouverte. BF, boucle fermée (hybride). CV GI, % : CV, coefficient de variation ; GI, glucose interstitiel (MCG). RCT, essai randomisé croisé. Δ (BF-BO), différence pairée. SAP, *Sensor-augmented pump*. [§], *run-in*, 8 jours. ***, P <0,0001. **, P <0,001. *, P <0,05. « -- », non déterminé (ou non applicable). NS, non significatif.

TBR. Le système DBLG1 est également capable de réduire le TBR de façon significative, au moins dans les deux études longues, avec le plus grand nombre de patients; à noter également que le niveau le plus élevé de TBR dans le groupe témoin (4,7%) correspond à l'étude de l'**Article 3** (par ailleurs courte) dans laquelle la réduction de TBR par DBLG1 n'est pas significative, même si elle reste du même ordre de grandeur ; ceci est probablement dû au nombre réduit de patients de cette étude. Nonobstant toutes les sources de variabilité, il reste que nos observations pour les effets du DBLG1 sur le TBR sont comparables à celles de la littérature et des méta-analyses (Tableau 2 et section 1.3.3).

TAR. Comme pour le TIR, la BF DBLG1 s'est avérée capable de réduire significativement le TAR (de 5 à 13%). Dans les 3 études, cet effet apparaît assez homogène, même si la tentation est forte (comme pour le TIR) au vu des chiffres du Tableau 22, de poser l'hypothèse que l'amplitude de la réduction de TAR soit corrélée positivement au niveau initial de TAR, ce qui semble être le cas pour l'étude RCT/WP7. En regard des autres systèmes en BF, cet effet est en accord avec les observations correspondantes (voir revue de Fuchs et Hovorka, 2020).

Coefficient de variation du glucose (CV GI). Deux des trois études rapportent le coefficient de variation du glucose. Dans les deux cas, le dispositif DBLG1 est bénéfique sur la variabilité glycémique (i.e. réduit le CV), et les valeurs (valeurs absolues et différence) sont très proches dans les deux études.

HbA1c. L'ensemble des études de systèmes en BF met en évidence une réduction de HbA1c (entre 0,1 et 0,8%, environ ; voir Fuchs et Hovorka, 2020). Nos résultats sont en accord avec les autres observations et DBLG1 est capable de réduire ce paramètre important du contrôle glycémique prédicteur des complications à long terme du diabète. A noter que le gain quantitatif obtenu dans l'**Article 1**, RCT (-0,15%, en faveur de DBLG1), plus modeste, est plus rigoureux que celui rapporté dans le « soft launch » (-0,8%, **Article 2**), puisque le premier correspond à la différence (DBLG1 – SAP) des *variations* par rapport à la ligne de base (Final – Initial), tandis que la seconde correspond à la différence entre ligne de base (SAP) et fin de la phase DBLG1.

3.2. Défis et perspectives

Les développements actuels et les évolutions attendues de la délivrance automatisée d'insuline en BF recouvrent divers aspects et impliquent des adaptations à des multiples niveaux (médical, individuel, social, technologique). Au premier plan, il faudra considérer :

- (i) La disponibilité d'un nombre croissant de systèmes de pancréas artificiel différents, qui, pour avoir tous le même objectif et être basés sur des principes identiques ou proches, possèdent leurs caractéristiques propres, ce qui implique de se familiariser à l'usage et former patients (et personnels de santé) à ces nouveaux dispositifs de haute technologie.

- (ii) La disponibilité probable, à l'horizon proche, de PA couplés à une détection automatique de l'AP (ainsi que des repas) ; de même pour les PA bihormonaux capables d'injecter différenciellement insuline et glucagon.
- (iii) La nécessité de programmer des algorithmes de contrôle de plus en plus complexes et sophistiqués, capables de gérer des entrées additionnelles multiples, dont l'annonce d'AP différenciée, voire d'intégrer des systèmes de détection automatique de l'AP.
- (iv) Les évolutions « continues » de l'un des éléments de base du PA que représentent l'insuline, avec l'arrivée de nouvelles insulines de délai d'action de plus en plus court, les pompes et capteurs au travers éventuellement de nouveaux objets comme des montres connectées.
- (v) L'expansion et l'adaptation des PA aux populations particulières, telles que les très jeunes enfants ou la femme enceinte, le sujet insuffisant rénal, voire dialysé, le sujet âgé ainsi bien sûr que les sujets atteints de diabète de type 2.

Nous développons successivement ces différents points ci-après.

3.2.1. Défis à surmonter pour introduire l'insulinothérapie en BF dans la pratique courante

Actuellement, l'introduction de systèmes d'insulinothérapie en BF dans la pratique médicale doit répondre à certaines exigences, assez classiques lorsqu'il s'agit d'avancées technologiques, en particulier la nécessité d'éduquer une large population de patients à leur utilisation.

3.2.1.1. Prise en charge du patient DT1 avec les systèmes d'insulinothérapie en BF

L'insulinothérapie en boucle fermée nécessite un parcours de soins spécifique (Kimbell, Rankin et al. 2020), encadrée par des Centres spécialisés, qui garantissent la mise en place et le suivi du traitement conformément aux recommandations (Franc, Schaepelynck et al. 2020).

Accès au traitement. Le groupe de travail « Télémédecine et Technologies Innovantes » de la Société Francophone du Diabète (SFD) a ainsi proposé d'organiser la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en BF sur une période de trois mois, avec un suivi assuré par un Centre d'Initiation labellisé (Franc, Schaepelynck et al. 2020). L'organisation qui se met en place est la suivante : le Centre d'Initiation confirme l'indication du passage à un dispositif de BF, s'assure de la mise en place du dispositif et de l'éducation thérapeutique du patient

(ETP) et de son entourage. Il doit de plus être en mesure d'assurer un accueil d'urgence et un service de garde 24h/24 et 7j/7.

Le Centre d'Initiation interagit avec les acteurs suivants (Figure 25) :

- Le diabétologue traitant (ou le pédiatre référent quand le patient est un enfant ou un adolescent), qui propose la mise sous PA.
- Le fabricant du PA, qui assure une formation technique au personnel du Centre. Le prestataire de santé à domicile (PSAD), qui fournit le PA et qui contribue à la formation technique du patient (et de ses proches en particulier en pédiatrie). Dans certaines situations le dispositif pourrait être fourni directement par le pharmacien.

La prise en charge par le Centre d'initiation est assurée par une équipe pluri professionnelle composée à *minima* de : (i) deux diabétologues (ou un pédiatre expérimenté en diabétologie pour les Centres Pédiatriques), et (ii) une infirmière et une diététicienne, ayant une expérience en diabétologie et en ETP (Figure 25) (Franc, Schaepelynck et al. 2020).

Prérequis à la pose du PA. Le groupe d'experts propose un certain nombre de prérequis à la pose d'un PA chez le patient adulte, ainsi que chez l'enfant et l'adolescent (Franc, Schaepelynck et al. 2020) :

1) Formation du patient. Avant d'aborder la formation à proprement parler, il est important que le patient soit bien informé des bénéfices qu'il peut attendre du système de PA (amélioration du contrôle glycémique et de la qualité de vie), et des contraintes liées à son utilisation (alarmes, port des éléments du dispositif, respect des bonnes pratiques cliniques).

L'ETP est réalisée sur une période de trois mois et comprend deux étapes : (i) la préparation à la pose du PA, et (ii) l'initiation (démarrage du PA). Ensuite, le patient est considéré comme « autonome » et la phase de suivi commence alors (Franc, Schaepelynck et al. 2020).

2) Préparation à la pose du PA. La maîtrise des éléments constitutifs du PA (pompe et capteur) et la gestion des repas constituent le socle indispensable à l'utilisation ultérieure du PA. Durant cette phase, le système de PA est en configuration « boucle ouverte » (l'algorithme de « boucle fermée » n'est pas opérationnel) et le patient contrôle la pompe (calculs et

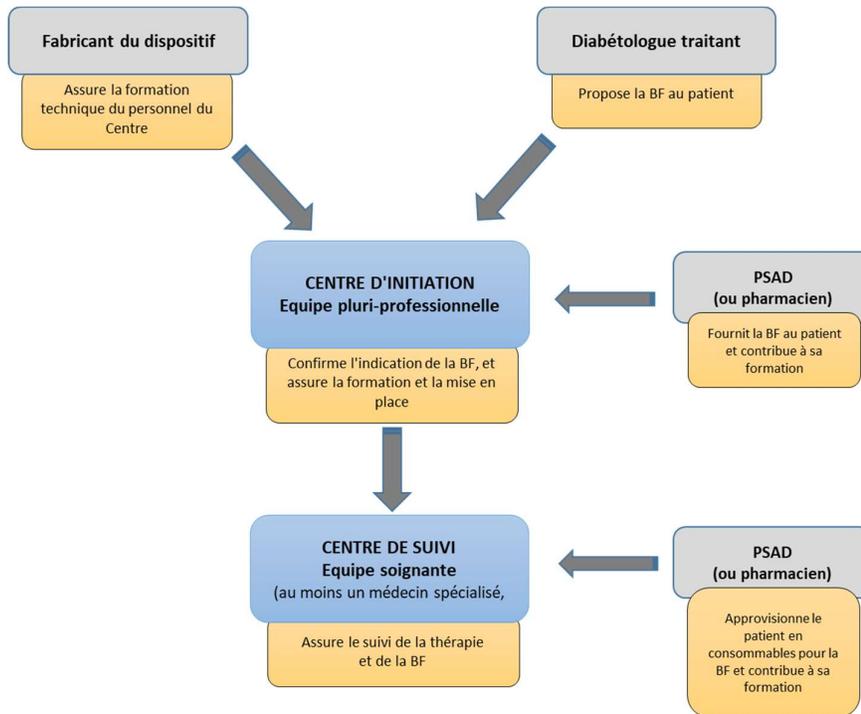


Figure 25. Organisation de la prise en charge des patients atteints de DT1 traités par insulinothérapie en boucle fermée (BF). Cette organisation propose une phase d'essai de 3 mois, assurée par un Centre d'Initiation labellisé. Le Centre d'Initiation interagit avec : (i) le fabricant du dispositif, qui apporte une formation technique au personnel du Centre, (ii) le diabétologue traitant, qui propose une mise sous BF au patient, et (iii) le prestataire de santé à domicile (PSAD), qui fournit la BF (à domicile) et qui contribue à la formation technique du patient (Franc, Schaepelynck et al. 2020). L'équipe pluri-professionnelle du Centre d'initiation est composée par au moins deux médecins spécialisés (ou un pédiatre expérimenté en diabétologie dans les centres pédiatriques), une infirmière, une diététicienne ; accueil d'urgence, service de garde 24h/24 et 7 j/7.

programmation du débit basal et des bolus) sur la base des valeurs de glucose MCG et des quantités de glucides prévues aux repas.

Le patient doit savoir poser, porter et utiliser la pompe et le capteur, et respecter les règles de surveillance et de sécurité. Il doit être capable de gérer les problèmes inhérents aux cathéters (typiquement, obstruction ou déconnexion), faire des calibrations si nécessaire, et être capable d'en interpréter les données, et de répondre aux alertes. Le patient doit être en mesure de renseigner le plus précisément possible les quantités de glucides des repas (en grammes) pour permettre un calcul précis des doses d'insuline.

Mise en place du PA. L'ETP se termine par la pose ou l'activation du PA (apprentissage des principes de fonctionnement, mise en marche et utilisation autonome et quotidienne). En particulier, le patient doit : (i) comprendre les alertes et être capable d'y répondre, (ii) être

capable de télécharger les données du PA sur le site correspondant (si le dispositif le nécessite), et (iii) être capable de modifier la programmation du système à la demande l'équipe médicale.

Phase de suivi. Après l'initiation, le patient est en autonomie « totale » (hors visites de suivi avec son diabétologue, et entrevues trimestrielles avec le PSAD). En particulier, il est capable d'analyser les données de son système de PA et d'adapter les paramètres pour améliorer ou corriger les valeurs liées au contrôle glycémique (TIR, TBR, voire HbA1c).

De ce fait, on peut penser que lorsque le PA sera diffusé à l'ensemble des patients atteints de DT1 une partie d'entre eux, qu'ils soient âgés ou qu'ils aient un comportement particulier nécessitent alors un accompagnement infirmier, qui pourrait à l'extrême quotidien.

Centre de Suivi. Le groupe de travail de la SFD (Franc, Schaepelynck et al. 2020) propose de labelliser un Centre de Suivi du PA, dans lequel diabétologues et pédiatres expérimentés en diabétologie pourront prendre le relai des centres initiateurs pour : (i) suivre l'insulinothérapie avec PA, (ii) réévaluer de façon régulière et au moins annuelle la pertinence du traitement et (iii) renouveler la prescription du PA. Le Centre doit être composé d'au moins un médecin et d'une IDE (infirmier(ère) spécialisé(e) en diabétologie.

Le télé-suivi. Il pourra être assuré par les logiciels téléchargeables en ligne, qui compilent les données de suivi et permettent d'identifier en particulier les causes des hypo- et des hyperglycémies, comme la plateforme Carelink™ pour le MiniMed 780G **Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.**, la plateforme Tandem T:Connect pour le système Control-IQ de Tandem Diabetes Care, les plateformes MyDiabby Glooko qui pour l'instant permettent le déchargement des données du système Control-IQ, mais qui ont vocation à être utilisées plus largement, avec d'autres dispositifs. La notion d'interopérabilité des dispositifs est ici très importante. La plateforme Yourloops pour le DBLG1 de Diabeloop qui permet un suivi en temps réel des résultats d'un patient -sous réserve qu'il ait donné accès à ses résultats- peut donc être utilisée si besoin, sur sollicitation ou en cas de difficulté du patient

Les équipes médicale/paramédicale d'accompagnement à distance peuvent avoir recours à ces plateformes pour assurer la télésurveillance et l'accompagnement des patients.

3.2.1.2. La nécessité d'éduquer les patients en difficulté

Alors que dans les essais cliniques randomisés (ECR) les patients ont été bien éduqués à la BF (du fait des contacts fréquents avec l'équipe pluri-professionnelle), il en va souvent

autrement lors de la transposition en vie réelle. En général, le défi éducationnel est double : (i) pour les patients observants, il importe de leur proposer des parcours adaptés pour leur permettre d'atteindre, voire de dépasser les objectifs fixés, et (ii) pour les patients en difficulté, il est important de prendre le temps de déterminer au préalable leurs besoins éducatifs, afin d'y répondre et d'éviter ainsi la création d'une fracture technologique. Le patient en difficulté d'apprentissage peut trouver dans le PA une aide pour effectuer des tâches qu'il aurait du mal à réaliser seul, ce qui peut l'inciter à se tourner vers le Centre d'Initiation pour y être équipé d'un tel dispositif. Toutefois, il pourra être nécessaire pour un certain nombre de ces patients de poursuivre l'accompagnement initié par le centre initiateur, au domicile.

La HAS a publié de nombreux guides et recommandations concernant l'ETP du patient atteint de maladies chroniques. Elle a notamment proposé une série de recommandations pour pallier les difficultés d'apprentissage ou l'acquisition incomplète des compétences nécessaires au bon usage des dispositifs (HAS 2007). Dans le cas du PA, les modalités de prise en charge de ces patients sont entièrement à définir, et le suivi de ces patients va nécessiter un accompagnement conséquent (au moins au démarrage du PA) avec une véritable réorganisation des soins, au profit d'une activité ambulatoire et de télésuivi.

3.2.2. Vers un PA entièrement automatisé : gestion automatique de l'AP et des repas

Bien que le PA régule automatiquement l'administration d'insuline, le patient doit encore déclarer la teneur en glucides de ses repas (afin d'ajuster le bolus d'insuline) et son AP (afin d'ajuster en particulier le débit d'insuline et le resucrage). Plusieurs travaux en cours sont consacrés au développement de systèmes entièrement automatiques de détection et de gestion de l'AP et des repas.

3.2.2.1. Détection automatique de l'exercice

Un certain nombre de sujets atteints de DT1 limitent leur pratique sportive par peur des hypoglycémies. Les systèmes de PA disponibles gèrent l'AP : (i) en réduisant le débit d'insuline au début de l'exercice et (ii) en augmentant la cible glycémique de 110-120 mg/dL (6,1-6,7 mmol/L) à 140-180 mg/dL (7,8-10,0 mmol/L), selon les dispositifs. Une métaanalyse de six ERC (Eckstein, Weilguni et al. 2021) a montré une efficacité modeste. En cas d'échec, un « resucrage » anticipé ou durant l'exercice reste la seule alternative (Franc, Schaepelynck et al. 2020; Franc, Benhamou et al. 2021).

Différentes stratégies sont à l'étude pour détecter automatiquement l'AP (Tagougui, Taleb et al. 2019). La détection automatisée de l'AP (DAAP) utilise le plus souvent le monitoring de fréquence cardiaque et/ou un dispositif d'accélérométrie, dont les données sont exploitées par l'algorithme de contrôle pour ajuster l'administration d'insuline (Castle, El Youssef et al. 2018; Tagougui, Taleb et al. 2019). Une étude néerlandaise, avec des accéléromètres portables, a démontré la faisabilité de la détection et de l'identification des mouvements et postures dans l'optique de les appliquer à un PA propriétaire (APTM, Inreda Diabetic, Pays-Bas) (Sawaryn, Klaassen et al. 2021).

Mentionnons un nouveau système de pancréas artificiel, en développement par un groupe espagnol (Viñals, Beneyto et al. 2021). En effet, ce système (MCL, basé sur la plateforme de développement *jAP*) inclut un algorithme en BF multivariable capable de recommander automatiquement une prise quantifiée de glucides, pendant et après une session d'AP, que celle-ci ait été annoncée ou non. Une étude pilote (10 sujets adultes atteints de DT1, durant et 3h après un exercice aérobie intense) a montré que ce système MCL avec recommandation automatique de glucides est sûr et efficace pendant et après les AP non-annoncées, aussi bien que qu'annoncées, maintenant le glucose dans la plage cible et réduisant le risque d'hypoglycémie, avec une consommation moindre de glucides (Viñals, Beneyto et al. 2021).

D'autres variables biométriques sont corrélées avec la glycémie (ou le glucose interstitiel) en situation d'AP, dont la température cutanée (Castle, El Youssef et al. 2018). Néanmoins, face à l'extrême hétérogénéité du type, de la durée et des activités physiques possibles, il semble indispensable de pouvoir disposer de capteurs beaucoup plus *sophistiqués*, voire capables d'identifier « instantanément » les paramètres de l'AP (Tagougui, Taleb et al. 2019).

Le problème reste l'anticipation de l'annonce de l'AP qui permet au système de remonter le niveau glycémique au début de l'AP à un niveau suffisant pour compenser la baisse glycémique inévitable liée à la persistance de l'insuline « on board ».

A défaut, certains systèmes dont le système DBLG1 sont en mesure de non seulement anticiper la survenue d'une hypoglycémie malgré l'arrêt de la délivrance de l'insuline mais aussi de recommander une collation préventive calibrée et personnalisée.

3.2.2.2. Détection automatique des repas

La gestion des repas pour limiter les excursions glycémiques postprandiales représente une charge mentale considérable pour le patient. Afin d'atténuer la vague hyperglycémique postprandiale en mode automatique, il est nécessaire : (i) de détecter « au plus tôt » les excursions glycémiques qui identifient qu'un repas est/a été ingéré, (ii) de délivrer une première dose (« amorce ») d'insuline, avant que le PA ne corrige la glycémie, plus complètement plus tard. Ceci requiert a priori une insuline particulièrement rapide, or, à ce stade, les résultats obtenus avec les insulines ultra-rapides ne se démarquent pas des insulines rapides (Bode, Carlson et al, 2021, même si notre étude *in silico*, a montré des résultats plus favorables avec l'insuline ultrarapide URLI vs insuline Aspart (Lachal, Tourki et al, 2021)

Une alternative consiste à combiner une insuline rapide (ex. aspart) au Pramlintide, analogue de l'amyline, qui ralentit la vidange gastrique et réduit les excursions glycémiques postprandiales (Halimi 2018). Plusieurs études ont été réalisées dans ce sens, mais le transfert de cette technologie vers la clinique n'est pas acquis, en raison : (i) d'effets secondaires gastro-intestinaux non-négligeables, et (ii) de la difficulté de co-administration insuline/Pramlintide avec des PA équipés d'une seule pompe (Boughton 2021).

Ce type de co-administration a pu être testée dans l'étude de Tsoukas, Majdpour, 2021, avec de l'insuline Ultrarapide + pramlintide (selon un ratio fixe) dans un dispositif de BF automatique avec un algorithme MPC comprenant un dispositif de détection automatique des repas, vs BF hybride avec insuline Ultrarapide Fiasp et quantification précise des repas. Toutefois la co-administration (Fiasp/pramlintide) a fait moins bien en termes de correction de la GPP que la Fiasp seule avec quantification précise des glucides (hyperglycémie postprandiale précoce dans les 2 premières heures après les repas), même si le contrôle glycémique global s'est avéré plutôt globalement bon.

Des systèmes bihormonaux sont aussi testés pour leur capacité à gérer les excursions glycémiques liées aux repas. Enfin, des modèles mathématiques capables de prédire l'absorption des repas de façon plus quantitative et prenant en particulier en compte la taille et la forme des repas sont en développement (Diamond, Cameron et al. 2021).

3.2.2.3. Systèmes bihormonaux (insuline + glucagon)

Chez le sujet sain, l'effet hypoglycémiant de l'insuline est physiologiquement contrecarré par une sécrétion rapide et courte du glucagon. Chez un patient atteint de DT1 traité par PA, l'administration du glucagon est plus efficace pour prévenir une hypoglycémie que la suspension de l'injection d'insuline (Peters and Haidar 2018), probablement en raison de l'insuline « on board » et de l'anticipation nécessaire à la disparition de son effet. Par ailleurs, le mécanisme de contre-régulation par le glucagon est altéré chez le patient atteint de DT1, ce qui augmente considérablement le risque d'hypoglycémie sous insuline exogène (Wilson, Jacobs et al. 2020, Boughton and Hovorka 2021). Par conséquent, plusieurs études ont été consacrées à la thérapie bi-hormonale *insuline + glucagon* (Weisman, Bai et al. 2017; Tagougui, Taleb et al. 2019; Infante, Baidal et al. 2021).

Dans des études à court terme, le PA bihormonal s'est montré efficace pour réduire l'hypoglycémie diurne par rapport au PA monohormonal, mais ce dernier semble suffisant pour contrer les diminutions relativement lentes de la glycémie nocturne (Haidar 2019). Cela étant, l'utilisation du PA bihormonal s'est avérée sûre, n'induisant aucun effet adverse grave (Infante, Baidal et al. 2021).

La mise au point du PA bihormonal présente un certain nombre de difficultés (Haidar 2019). En premier lieu, l'absence d'une forme stable du glucagon a longtemps été un obstacle. Ceci est en passe d'être résolu avec le développement récent de formulations à base de glucagon liquide, mais dont l'innocuité et l'efficacité restent à établir (Infante, Baidal et al. 2021) ; d'autres interrogations ont aussi été soulevées comme l'éventualité d'une résistance à l'action du Glucagon au fil du temps (ou tachyphylaxie) (Infante, Baidal et al. 2021) . Par ailleurs, la nécessité d'une pompe double, séparant l'administration d'insuline et de glucagon, entraîne une augmentation notable de la complexité du dispositif ainsi que de son coût.

Détection automatisée de l'AP (DAAP). Une étude randomisée en bras parallèles (Castle, El Youssef et al. 2018) a montré que la combinaison DAAP-insuline/glucagon est significativement plus efficace que la « DAAP-insuline » pendant l'exercice (TBR de 3,4% *versus* 8,3% dans le groupe témoin, soit 49 min contre 120 min). D'autres études sont nécessaires afin de confirmer la supériorité du PA bihormonal pendant l'exercice.

3.2.3. Amélioration des algorithmes

3.2.3.1. En général

Idéalement, l'algorithme de contrôle doit permettre un contrôle glycémique optimal, et ce, de façon individualisée, pour chaque patient :

- Lors des repas, quelle que soit leur taille et composition, y compris en cas d'évaluation erronée de l'apport glucidique (pancréas hybride).
- Lors de l'AP, quelle que soit sa nature, sa durée et son intensité.
- En cas de modification hormonale, de traitement particulier (corticoïdes...), de stress, etc.
- En cas de dysfonction du MCG, et/ou de la pompe (*fault-tolerance*).

Ces objectifs sont loin d'être atteints, et il est impératif d'améliorer l'adaptabilité et les possibilités de personnalisation des algorithmes de contrôle actuels.

Les améliorations les plus pertinentes et les plus attendues sont les suivantes (Berian, Bravo et al. 2021) :

- *Gestion automatique des repas et de l'AP*. Il existe plusieurs systèmes « automatisés », capables de gérer, sans annonce, les repas ou l'AP (Bally, Gubler et al. 2019, Tsoukas, Majdpour et al. 2021), mais (à notre connaissance) il n'existe pas actuellement de PA entièrement « automatisé » qui ait fait ses preuves en vie réelle, pour la gestion des deux situations (repas et AP) sans annonce (Zaharieva, Messer et al. 2020). Des modules spécifiques pour les repas non annoncés (*unannounced meals*) sont en cours de développement, en particulier pour les algorithmes de contrôle du PA chez les adolescents, mais ces modules demandent à être évalués.
- *Interfaces MCG-algorithme et algorithme-pompe*. L'algorithme doit tenir compte des limites de précision du MCG et de la « réactivité » de la pompe. Des efforts de recherche doivent être consacrés à l'amélioration des performances et des fonctionnalités des signaux suivants :

(i) pour les entrées : Intégration progressive et en temps réel de signaux d'entrée supplémentaires, tels que la fréquence cardiaque la variabilité de la fréquence cardiaque, l'accélérométrie ou la résistivité cutanée pour l'exercice, mais aussi pour

la prise en compte du facteur « stress » qui, outre son impact sur la glycémie, va influencer certains de ces signaux, un phénomène dont la modélisation reste à faire, (ii) pour les sorties : Intégration des signaux de sortie d'un nouveau modèle de prise de repas ou du passage à deux, voire trois hormones (insuline+glucagon+ amyline/pralintide) (Infante, Baidal et al. 2021).

- *Personnalisation de l'algorithme.* Deux directions complémentaires sont actuellement suivies dans ce contexte : (i) l'introduction d'intelligence artificielle plus puissante et plus sophistiquée comme le « *deep learning* » ou le « *reinforcement learning* », qui permettent une identification plus rapide de la variation induite par la situation et une adaptation plus rapide à celle-ci (van Doorn, Foreman et al. 2021), et (ii) la création de populations de patients atteints de DT1 virtuels qui permettent la réalisation d'essais cliniques (virtuels) et l'évaluation de nouveaux algorithmes et fonctionnalités (Smaoui, Rabasa-Lhoret et al. 2020).

L'adjonction des fonctionnalités résultantes, mènera à des dispositifs plus complexes visant à alléger la charge pesant sur le patient au quotidien. C'est pourquoi l'interface utilisateur doit impérativement être rendue toujours plus conviviale, intuitive, facile d'utilisation et personnalisable.

3.3.3.2. *En particulier : algorithme adapté à l'AP*

L'équipe de Portland (US) a présenté les données obtenues avec un algorithme de boucle fermée qui s'adapte à la variabilité interindividuelle de la sensibilité à l'insuline (ISA) pendant les périodes interprandiales, complété d'un algorithme d'apprentissage adaptatif de prévention de l'hypoglycémie postprandiale (ALPHA) et de l'intégration de l'activité physique comme une entrée continue (fréquence cardiaque et accélérométrie), avec des résultats plutôt prometteurs sur le contrôle glycémique. Il est ainsi apparu que l'incorporation d'un algorithme de prévention de l'hypoglycémie postprandiale par apprentissage adaptatif (ALPHA), et de l'ISA dans le l'algorithme MPC a réduit de manière significative le temps passé en hypoglycémie de 71,7 % (Jacobs PM, ATTD 2022). L'incorporation de l'activité physique en tant qu'entrée continue n'a en revanche permis qu'une amélioration modeste du temps dans la cible (TIR) de 70 à 180 mg/dL les jours de forte activité physique (passage de 84,4 % à 84,9 %), et a réduit le pourcentage de temps en hypoglycémie de 23,8 %, (passage de 2,1 % à 1,6 %).

3.2.4. Amélioration des insulines, capteurs, et pompes

3.2.4.1. Amélioration des insulines

Des nouvelles formulations d'insuline à action ultra-rapide sont en cours de développement (BioChaperone lispro) ou d'évaluation (voir Section 1.3.1. ; voir également Misra, Mathieu et al. 2020).

3.2.4.2. Amélioration des capteurs

Les capteurs de glucose restent des dispositifs invasifs, gênants, douloureux, pouvant engendrer des phénomènes inflammatoires au niveau du point d'insertion, et il est largement démontré que cela rend difficile son utilisation par les enfants et les adolescents (Boscari and Avogaro 2021). Diverses voies alternatives pour surveiller la glycémie sont explorées (sueur, larmes, salive), mais de nombreux problèmes biologiques et méthodologiques sont à résoudre avant qu'elles ne puissent être exploitées par le PA (interférences, fréquence d'échantillonnage, contaminations, AP...). La mise au point d'un capteur non invasif transcutané fait également partie des pistes activement explorées (Manasa, Mascarenhas et al. 2022 ; Lee, Probst et al. 2021).

Plus ambitieux, et sans doute plus distants, des hydrogels destinés à l'administration d'insuline (voire aux thérapies par cellules productrices d'insuline) sont en cours de développement pour la gestion du DT1 (Fuchs, Ernst et al. 2021). Il s'agit en particulier hydrogels sensibles au glucose qui permettraient l'administration « intelligente » d'insuline. Il reste à savoir comme de tels composés pourraient interagir avec les algorithmes de contrôle.

Montres intégrant une mesure continue du glucose (MCG non invasive). Certaines équipes se sont aussi lancées dans le développement de montres connectées intégrant une mesure continue du glucose, non invasive. La fiabilité de ces dispositifs qui est la question clé, doit encore être travaillée, et ce d'autant plus si on envisage son intégration dans un dispositif de Boucle fermée.

3.2.4.3. Amélioration des pompes

La taille, la précision et les caractéristiques d'injection (volume, vitesse, etc) des pompes peuvent aussi être améliorées, tout comme leur fiabilité et leur durée de vie. D'autres approches semblent intéressantes pour améliorer l'administration automatisée d'insuline.

Ainsi, la perfusion par voie intrapéritonéale continue d'insuline soit par une pompe à insuline implantée (la plus utilisée) soit *via* un cathéter transcutané (système Diaport) permet le traitement des patients atteints de DT1 en échec pour le contrôle glycémique (Boscari and Avogaro 2021). Plusieurs études ont démontré sa supériorité par rapport aux thérapies classiques en termes de contrôle glycémique et de satisfaction (Boscari and Avogaro 2021) chez des patients ayant un diabète particulièrement instable ou une résistance sous-cutanée à l'action de l'insuline (Schaepelynck, Renard et al. 2011). Dans ce cas, l'insuline pénètre dans la circulation par le système porte, ce qui permet de s'affranchir des aléas de la résorption sous-cutanée d'insuline. L'utilisation de la voie intrapéritonéale a été envisagée dans le cadre du PA mais l'investissement est modeste car cette voie est de développement moins aisée que la voie sous-cutanée et nécessite des modifications importantes du modèle physiologique et de l'algorithme (Kesavadev, Saboo et al. 2020).

Entreprise ambitieuse mais très pertinente pour le patient au quotidien, l'intégration des composants du PA, éventuellement en un unique dispositif, reste à réaliser. La miniaturisation, associée au couplage direct du dispositif d'administration avec la mesure du glucose, représente une évolution particulièrement intéressante, et des expériences préliminaires sur modèle murin ont démontré la capacité d'une puce miniature (<1 cm), transdermique, équipée de nano-capteurs, d'une micropompe, et de micro-aiguilles (700 μ m) (*Clinic-on-a-Needle Array*) de surveiller le niveau de glucose du fluide interstitiel sous-cutané et de délivrer de l'insuline en réponse à ce niveau (Heifler, Borberg et al. 2021). L'horizon pour ce type de micro-dispositif hybride et les premières explorations chez l'homme (ou le gros animal, comme le porc) se situe très probablement sur le long terme (Heifler, Borberg et al. 2021).

3.2.5. Le système de PA dans des populations particulières

3.2.5.1. L'enfant et l'adolescent

La mise en place d'une insulinothérapie en boucle fermée doit être une priorité chez les enfants et les adolescents (Franc, Schaepelynck et al. 2020; Tubiana-Rufi, Schaepelynck et al. 2021). Le rajeunissement global de l'âge médian au diagnostic (Patterson, Harjutsalo et al. 2019) rendra de plus en plus longue l'exposition à l'hyperglycémie entraînant une apparition plus précoce des complications (Rawshani, Sattar et al. 2018). Le diabète de l'enfant est par ailleurs particulièrement instable, avec un risque élevé d'hypoglycémie, ce

qui induit une « peur de l'hypoglycémie » chez les parents (Van Name, Hilliard et al. 2018). Pour toutes ces raisons, la diffusion des systèmes en boucle fermée dans les populations pédiatriques doit être une priorité pour les praticiens.

La plupart des systèmes de PA ont montré leur efficacité et sécurité chez l'enfant et l'adolescent où ils n'augmentent pas le risque d'hypoglycémie. Cependant, les TIR moyens atteints pour l'instant, sont comparables dans toutes les tranches d'âges mais inférieurs à ceux obtenus chez l'adulte, tout en atteignant les objectifs avancés par les récents consensus (TIR obtenus entre 65 et 70%, Tableau 1). Comme chez l'adulte, les PA ont fait preuve de leur efficacité en cas d'AP intense.

Concernant les systèmes de PA disponibles en France, le MiniMed 780G est indiqué chez les enfants d'au moins 7 ans (et le Control-IQ le serait chez les enfants de 6 ans et plus), soit une population cible estimée à 62 500 patients (HAS 2021) (Section 3). Les prérequis sont équivalents à ceux de l'adulte (Point fort 2). Les PA sont indiqués chez tous les enfants de \geq 6-7 ans n'atteignant pas les objectifs métaboliques ou les atteignant au prix d'une charge mentale ou d'une altération de la qualité de vie des patients ou de leurs parents. A ce titre, la position d'experts émise par la SFD, a mis en avant l'importance de prendre en compte le vécu de la famille ou des parents dans l'autorisation de prescription du PA. Ainsi, le PA, par l'aide dans la gestion du diabète qu'il apporte, peut permettre de favoriser la scolarisation des enfants ou la reprise/ le maintien d'une activité professionnelles chez les parents.

Le cas du très jeune enfant atteint de DT1. Le « tout-petit » enfant (1 à 6 ans) atteint de DT1 présente des caractéristiques très particulières, qui nécessitent une gestion totalement adaptée (Aiello, Deshpande et al. 2021, Fuchs and Hovorka 2021) : (i) il est totalement dépendant de ses parents (ou des soignants) pour la gestion de son diabète, (ii) il communique difficilement son ressenti (par exemple, une hypoglycémie), (iii) ses repas peuvent être irréguliers, et (iv) ses périodes d'activité sont le plus souvent courtes et imprévisibles. C'est pourquoi le PA du très jeune enfant doit absolument présenter des fonctionnalités spécifiques. En premier lieu, il doit intégrer un matériel capable d'injecter des doses très faibles d'insuline tout en prévenant les hypoglycémies. Ensuite, il doit être à même de gérer une variabilité glycémique importante, en grande partie liée à une sensibilité élevée à l'insuline et à des périodes d'activité changeantes. De façon générale, le PA du très jeune enfant doit avoir une « basale » très basse et réserver l'essentiel de la DTQ aux bolus prandiaux (Aiello, Deshpande et al. 2021). Idéalement, il devrait par ailleurs disposer d'une

détection automatique de l'AP et garder la possibilité d'une déclaration semi quantitative des repas lorsqu'ils sont pris en collectivité, sous la supervision d'encadrants non formés au comptage des glucides. Mentionnons que ce cas très particulier, tout comme celui d'autres populations particulières de sujets atteints de DT1 telles que le sujet âgé, la femme enceinte, et le patient à haut risque hypoglycémique et/ou avec diabète instable, sont détaillés dans notre chapitre synthétique consacré à *L'insulinothérapie en boucle fermée* (EMC, en cours de publication, Franc, Beltrand et al. 2022).

3.2.5.2. *Le patient sportif*

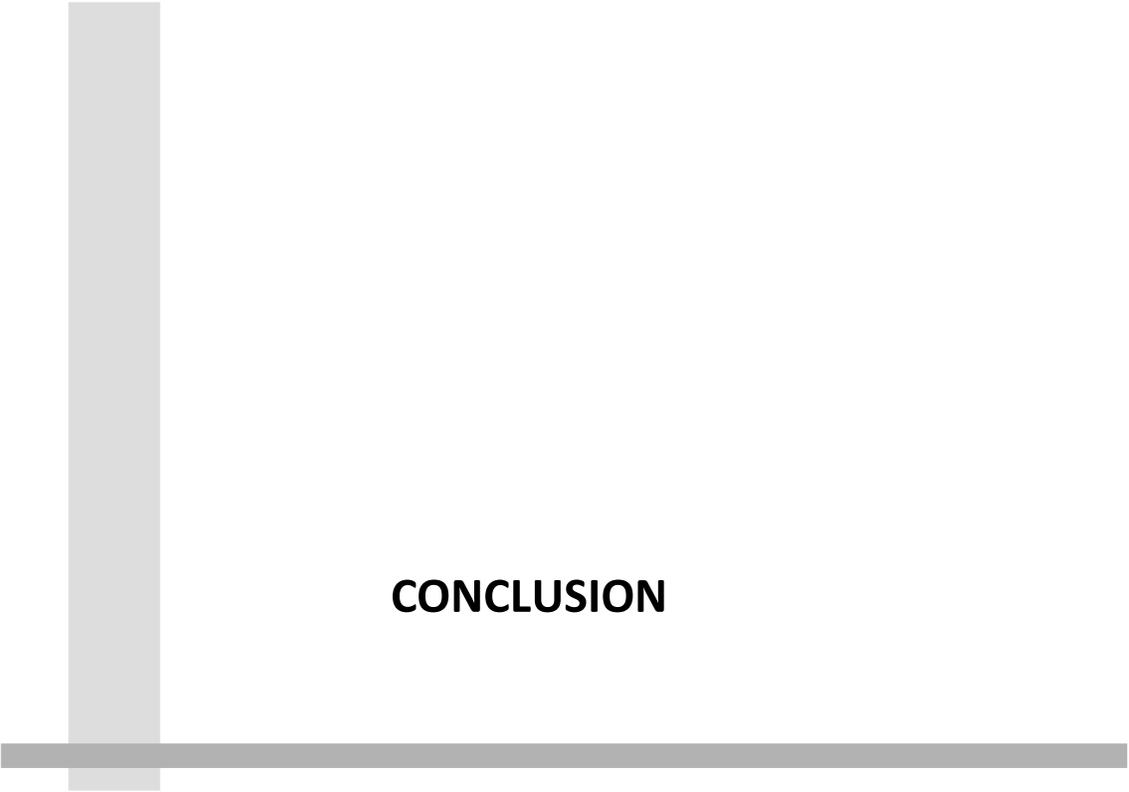
En ce qui concerne le patient sportif régulier (≥ 3 séances/semaine), il n'existe pas d'étude de l'efficacité et de la sûreté du PA en vie réelle, mais les données publiées sont compatibles avec la prescription d'un PA. A ce jour, le système DBLG1 de Diabeloop est le seul dispositif qui permette une gestion différenciée de l'AP selon son intensité (faible, modérée, intense) et sa durée. En cas d'exercice intense, le système DBLG1 est significativement plus efficace que la thérapie standard pour maintenir la glycémie quotidienne dans la cible (Hanaire, Franc et al. 2020). Les études n'ont pas encore été réalisées, mais on peut raisonnablement émettre l'hypothèse que, comme chez le patient non-entraîné, le système DBLG1 permettra d'améliorer le contrôle glycémique, tout en facilitant les performances. Il n'y a pas, à notre connaissance d'étude systématique, de la pertinence ou l'efficacité de la boucle fermée spécifiquement chez le patient sportif (entraîné). Bien qu'il s'agisse de patients pédiatriques, et non spécifiquement « sportifs », une étude a montré que le système Tandem Control-IQ améliore le contrôle glycémique chez les adolescents lors d'activités de sports d'hiver intenses et prolongées (Ekhlaspour, Forlenza et al. 2019).

3.2.6. *La BF chez le patient diabétique de type 2*

Le diabète de type 2 (DT2) est largement majoritaire puisqu'il représente 90% des cas de diabète. Pour autant, peu d'études ont été consacrées à l'insulinothérapie par PA chez les sujets DT2 (Boughton, Tripyla et al. 2021). Cela est probablement dû en grande partie au fait que dans le contexte médical du DT2, contrairement au DT1, l'activité physique n'est plus considérée comme un élément perturbateur de la glycémie, mais comme faisant partie intégrante du traitement du DT2. Ainsi, l'AP fait partie des règles hygiéno-diététiques mises en place dès le diagnostic, et elle s'avère bénéfique tout au long de la maladie. Par ailleurs,

initialement le DT2 est traité par des antidiabétiques oraux, et l'insulinothérapie n'est souvent envisagée que tardivement dans son évolution. De plus, en cas d'indication, le schéma d'insulinothérapie basal-bolus, MII ou CSII, est souvent utilisé chez le patient DT2. Enfin, il faut noter que d'autres outils technologiques arrivent dans ce domaine, tels les stylos connectés. Toutefois, depuis une décennie environ, des pompes sont en développement pour les sujets DT2. Parmi les plus récentes, on compte : (i) les pompes dites « patch », de taille réduite (~5x4x1 cm), précises, et programmables (Ginsberg 2019, Payne, Ledden et al. 2019), et (ii) la pompe Omnipod d'Insulet, également utilisée dans l'Omnipod 5 Horizon (Section 3).

A ce jour, l'évaluation et l'utilisation du PA se sont limitées au patient DT2 hospitalisé. Des études ont été réalisées avec les systèmes dits « de Florence », qui ont mené à l'un des PA pour sujet DT1, le CamAPS FX app (Franc, Schaepelynck et al. 2020). Elles ont mis en évidence une amélioration significative du contrôle glycémique, sans apparition d'évènements indésirables graves, et avec une diminution de la sévérité des comorbidités ayant motivé l'hospitalisation de ces patients.



CONCLUSION

Le système DBLG1 supprime l'hypoglycémie d'effort en vie réelle. L'ajustement du débit d'insuline et la recommandation préventive de glucides expliquent probablement ce bénéfice thérapeutique. Toutefois, la contribution relative de ces deux facteurs reste à établir.

Bien qu'ils soient automatisés, les systèmes d'insulinothérapie en BF nécessitent encore, pour ajuster « optimalement » l'administration d'insuline, que l'utilisateur déclare la teneur en glucides de ses repas et ses séances d'AP. Plusieurs travaux en cours sont consacrés au développement de systèmes automatiques de détection et de gestion de l'AP et des repas (automatisation complète).

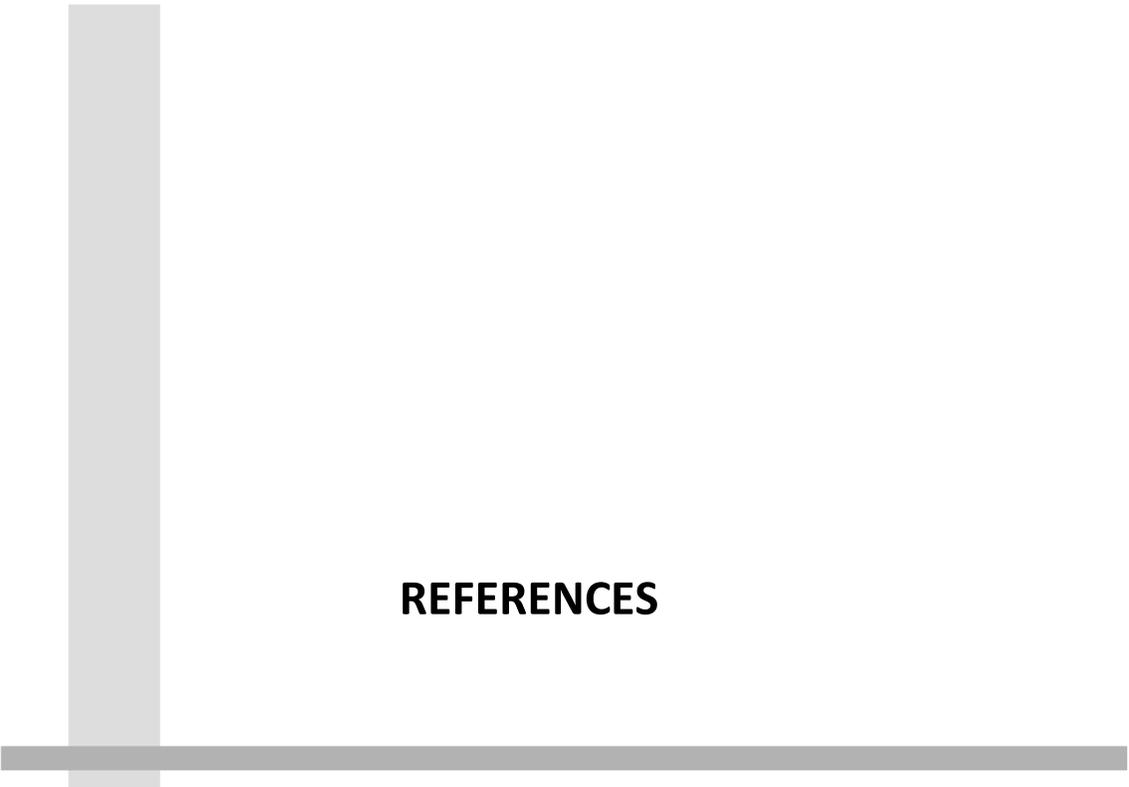
L'arrivée de la BF est une véritable révolution dans la prise en charge des patients atteints de DT1 ; le bénéfice obtenu sur le contrôle glycémique est majeur et continue à s'améliorer au fur et à mesure de l'arrivée de nouveaux dispositifs. La qualité de vie semble s'en trouver également améliorée, en partie grâce à la réduction de la charge mentale liée au diabète, y compris chez les patients atteints de DT1 instables et/ou avec une variabilité glycémique importante. Cette impression d'amélioration de la qualité de vie avec les dispositifs de PA actuels et à venir, mériterait encore d'être confirmée par des études dédiées, conçues pour étudier spécifiquement le bénéfice de ces dispositifs sur la qualité de vie.

L'arrivée de la BF bouscule aussi l'organisation des soins rendant indispensable une formation spécifique et poussée des soignants à l'utilisation des différents dispositifs d'insulinothérapie en BF et elle impose de repenser les modalités de prises en charge et de formation de ces patients et de définir de nouveaux parcours de soins.

Pour les patients, les attentes sont immenses car la BF est perçue comme la solution pour améliorer leur équilibre glycémique et les décharger du fardeau que représente la gestion au quotidien de leur diabète. A cet égard, il est indispensable que les soignants soient à la hauteur de ces attentes, qu'ils arrivent à maîtriser et à dépasser la technicité extrême que représentent ces dispositifs, pour recentrer leur action sur leur cœur de métier qui reste le soin et l'accompagnement des personnes diabétiques.

En raison de l'ampleur de l'innovation thérapeutique que représente l'arrivée de la BF, le changement amorcé est inéluctable. Il serait toutefois illusoire de penser que la BF rendrait caduque le métier de diabétologue, car tous les patients ne suivront pas ces avancées technologiques, et quand bien même un grand nombre le feraient, certains auront besoin d'une aide soutenue et durable pour s'approprier ce changement. Enfin, les essais cliniques

à plus large échelle ou l'utilisation de la BF vie réelle devraient permettre un certain « profilage » des patients pour répondre à une question importante qui est : « quel dispositif pour quel patient ? ». Quant à la place de la BF dans le DT2 en ambulatoire et aux modalités d'adaptation des dispositifs existants au patient atteint de DT2, elles restent à définir et le défi est lui aussi de taille.



REFERENCES

- ADA (2022)** American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*; 45 (Supplement 1): S17–S38
- ADA (2014)**. "American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 37 (Supplement 1): S81–S90.
- ADA (2019)**. "American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. ." *Diabetes Care* 42: S13-S28.
- ADA (2019)**. "American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019." *Diabetes Care* 42 (Suppl 1): S103-S123.
- ADA (2020)**. "American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. ." *Diabetes Care* 43(Suppl 1): S48-S65.
- ADA (2020)**. "American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes–2020." *Diabetes Care* 43 (Suppl. 1): S135-S151.
- Adamo, M., R. Codella, F. Casiraghi, A. Ferrulli, C. Macri, E. Bazzigaluppi, I. Terruzzi, L. Inverardi, C. Ricordi and L. Luzi (2017)**. "Active Subjects With Autoimmune Type 1 Diabetes Have Better Metabolic Profiles Than Sedentary Controls." *Cell Transplant* 26(1): 23-32.
- Admon, G., Y. Weinstein, B. Falk, N. Weintrob, H. Benzaquen, R. Ofan, G. Fayman, L. Zigel, N. Constantini and M. Phillip (2005)**. "Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus." *Pediatrics* 116(3):e348-55.
- Aiello, E. M., S. Deshpande, B. Ozaslan, K. L. Wolkowicz, E. Dassau, J. E. Pinsker and F. J. Doyle (2021)**. "Review of Automated Insulin Delivery Systems for Individuals with Type 1 Diabetes: Tailored Solutions for Subpopulations." *Curr Opin Biomed Eng* 19.
- AM (2021)**. "L'Assurance Maladie. Symptômes et diagnostic du diabète." from <https://www.ameli.fr/essonne/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete>.
- Amadou, C., S. Franc, P. Y. Benhamou, S. Lablanche, E. Huneker, G. Charpentier, A. Penfornis and C. Diabeloop (2021)**. "Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up." *Diabetes Care* 44(3): 844-846.
- Amiel S.A. (2021)**. "The consequences of hypoglycaemia." *Diabetologia* 64(5):963-970.
- Anderson, S. M., B. A. Buckingham, M. D. Breton, J. L. Robic, C. L. Barnett, C. A. Wakeman, M. C. Oliveri, S. A. Brown, T. T. Ly, P. K. Clinton, L. J. Hsu, R. S. Kingman, L. M. Norlander, S. E. Loebner, S. Reuschel-DiVirglio and B. P. Kovatchev (2019)**. "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* 21(6): 356-363.
- Andrey, M., D. Masciotra and D. Morel (2011)**. "Cours d'insulinothérapie fonctionnelle adaptés au vécu du patient." *Revue Médical Suisse* 7: 1255-1259.
- Asarani, N. A. M., A. N. Reynolds, M. Elbalsby, M. Burnside, M. de Bock, D. M. Lewis and B. J. Wheeler (2021)**. "Efficacy, safety, and user experience of DIY or open-source artificial pancreas systems: a systematic review." *Acta Diabetol* 58(5): 539-547.
- Atkinson, M. A., G. S. Eisenbarth and A. W. Michels (2014)**. "Type 1 diabetes." *Lancet* 383(9911): 69-82.
- Bain, S. C., G. V. Gill, P. H. Dyer, A. F. Jones, M. Murphy, K. E. Jones, C. Smyth and A. H. Barnett (2003)**. "Characteristics of Type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort)." *Diabet Med* 20(10): 808-811.
- Bally, L., P. Gubler, H. Thabit, S. Hartnell, Y. Ruan, M. E. Wilinska, M. L. Evans, M. Semmo, B. Vogt, A. P. Coll, C. Stettler and R. Hovorka (2019)**. "Fully closed-loop insulin delivery improves glucose control of inpatients with type 2 diabetes receiving hemodialysis." *Kidney Int* 96(3): 593-596.
- Bally, L., H. Thabit and R. Hovorka (2018)**. "Glucose-responsive insulin delivery for type 1 diabetes: The artificial pancreas story." *Int J Pharm* 544(2): 309-318.

- Bally, L., H. Thabit, H. Kojzar, J. K. Mader, J. Qerimi-Hyseni, S. Hartnell, M. Tauschmann, J. M. Allen, M. E. Wilinska, T. R. Pieber, M. L. Evans and R. Hovorka** (2017). "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* 5(4): 261-270.
- Bally, L., T. Zueger, T. Buehler, A. S. Dokumaci, C. Speck, N. Pasi, C. Ciller, D. Paganini, K. Feller, H. Loher, R. Rosset, M. Wilhelm, L. Tappy, C. Boesch and C. Stettler** (2016). "Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study." *Diabetologia* 59(4): 776-784.
- Barthod, M.** (2016). "Quelles sont les pratiques d'adaptation de l'insulinothérapie et des apports glucidiques chez les patients diabétiques de type 1 au cours de l'activité sportive ?. Médecine humaine et pathologie. ." from <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01383406>.
- Battelino, T., T. Danne, R. M. Bergenstal, S. A. Amiel, R. Beck, T. Biester, E. Bosi, B. A. Buckingham, W. T. Cefalu, K. L. Close, C. Cobelli, E. Dassau, J. H. DeVries, K. C. Donaghue, K. Dovc, F. J. Doyle, 3rd, S. Garg, G. Grunberger, S. Heller, L. Heinemann, I. B. Hirsch, R. Hovorka, W. Jia, O. Kordonouri, B. Kovatchev, A. Kowalski, L. Laffel, B. Levine, A. Mayorov, C. Mathieu, H. R. Murphy, R. Nimri, K. Norgaard, C. G. Parkin, E. Renard, D. Rodbard, B. Saboo, D. Schatz, K. Stoner, T. Urakami, S. A. Weinzimer and M. Phillip** (2019). "Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range." *Diabetes Care* 42(8): 1593-1603.
- Beato-Vibora, P. I., F. Gallego-Gamero, A. Ambrojo-Lopez, E. Gil-Poch, I. Martin-Romo and F. J. Arroyo-Diez** (2021). "Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting." *Diabetes Res Clin Pract* 178: 108986.
- Bekiari, E., K. Kitsios, H. Thabit, M. Tauschmann, E. Athanasiadou, T. Karagiannis, A. B. Haidich, R. Hovorka and A. Tsapas** (2018). "Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis." *BMJ* 361: k1310.
- Benhamou, P. Y., S. Franc, Y. Reznik, C. Thivolet, P. Schaepeynck, E. Renard, B. Guerci, L. Chaillous, C. Lukas-Croisier, N. Jeandidier, H. Hanaire, S. Borot, M. Doron, P. Jallon, I. Xhaard, V. Melki, L. Meyer, B. Delemer, M. Guillouche, L. Schoumacker-Ley, A. Farret, D. Raccach, S. Lablanche, M. Joubert, A. Penforis, G. Charpentier and D. W. T. Investigators** (2019). "Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial." *Lancet Digit Health* 1(1): e17-e25.
- Benhamou, P. Y., E. Huneker, S. Franc, M. Doron, G. Charpentier and C. Diabeloop** (2018). "Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 Diabeloop study." *Acta Diabetol* 55(6): 549-556.
- Benhamou, P. Y., S. Lablanche, A. Vambergue, M. Doron, S. Franc and G. Charpentier** (2021). "Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with a closed-loop insulin delivery system: A series of N-of-1 randomized controlled trials." *Diabetes Obes Metab* 23(1): 186-194.
- Bergenstal, R. M., W. V. Tamborlane, A. Ahmann, J. B. Buse, G. Dailey, S. N. Davis, C. Joyce, B. A. Perkins, J. B. Welsh, S. M. Willi, M. A. Wood and S. S. Group** (2011). "Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase." *Diabetes Care* 34(11): 2403-2405.
- Berget, C., H. K. Akturk, L. H. Messer, T. Vigers, L. Pyle, J. Snell-Bergeon, K. A. Driscoll and G. P. Forlenza** (2021). "Real-world performance of hybrid closed loop in youth, young adults, adults and older adults with type 1 diabetes: Identifying a clinical target for hybrid closed-loop use." *Diabetes Obes Metab* 23(9): 2048-2057.
- Berian, J., I. Bravo, A. Gardel-Vicente, J. L. Lazaro-Galilea and M. Rigla** (2021). "Dynamic Insulin Basal Needs Estimation and Parameters Adjustment in Type 1 Diabetes." *Sensors (Basel)* 21(15).
- Bernard, C.** (1859). "Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, Baillière.", from (<https://doi.org/10.5962/bhl.title.1814>).

- Bertachi, A., C. M. Ramkissoon, J. Bondia and J. Vehi** (2018). "Automated blood glucose control in type 1 diabetes: A review of progress and challenges." Endocrinol Diabetes Nutr 65(3): 172-181.
- Bisgaard Bengtsen, M. and N. Moller** (2021). "Mini-review: Glucagon responses in type 1 diabetes - a matter of complexity." Physiol Rep 9(16): e15009.
- Bisio, A., L. Gonder-Frederick, R. McFadden, D. Chernavvsky, M. Voelmle, M. Pajewski, P. Yu, H. Bonner and S. A. Brown** (2021). "The Impact of a Recently Approved Automated Insulin Delivery System on Glycemic, Sleep, and Psychosocial Outcomes in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study." J Diabetes Sci Technol: 1932296820986879.
- Bode, B., A. Carlson, R. Liu, T. Hardy, R. Bergenstal, J. Boyd, S. Morrett and D. Ignaut** (2021). "Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System." Diabetes Technol Ther.
- Bohn, B., A. Herbst, M. Pfeifer, D. Krakow, S. Zimny, F. Kopp, A. Melmer, J. M. Steinacker, R. W. Holl and D. P. V. Initiative** (2015). "Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients." Diabetes Care 38(8): 1536-1543.
- Bonnefont-Rousselot, D., J. L. Beaudoux, P. Thérond, J. Peynet, A. Legrand and J. Delattre** (2004). "Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée." Annales Pharmaceutiques Françaises 62: 147-157.
- Borot, S., P. Y. Benhamou, C. Atlan, E. Bismuth, E. Bonnemaïson, B. Catargi, G. Charpentier, A. Farret, N. Filhol, S. Franc, D. Gouet, B. Guerci, I. Guilhem, C. Guillot, N. Jeandidier, M. Joubert, V. Melki, E. Merlen, A. Penfornis, S. Picard, E. Renard, Y. Reznik, J. P. Riveline, S. Rudoni, P. Schaepeynck, A. Sola-Gazagnes, N. Tubiana-Rufi, O. Verier-Mine and H. Hanaire** (2018). "Societe francophone du diabete, Societe francaise d'endocrinologie. Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français." Diabetes Metab 44(1): 61-72.
- Bortolotti, S., L. Zarantonello, A. Uliana, N. Vitturi, S. Schiff, P. Bisiacchi, A. Avogaro, P. Amodio and A. Maran** (2018). "Impaired cognitive processing speed in type 1 diabetic patients who had severe/recurrent hypoglycaemia." J Diabetes Complications 32(11):1040-1045.
- Boscari, F. and A. Avogaro** (2021). "Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives." Rev Endocr Metab Disord 22(2): 217-240.
- Boughton, C. K.** (2021). "Fully closed-loop insulin delivery-are we nearly there yet?" Lancet Digit Health 3(11): e689-e690.
- Boughton, C. K., S. Hartnell, H. Thabit, T. Poettler, D. Herzig, M. E. Wilinska, N. L. Ashcroft, J. Sibayan, N. Cohen, P. Calhoun, L. Bally, J. K. Mader, M. Evans, L. Leelarathna and R. Hovorka** (2021). "Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study." Diabetes Obes Metab 23(6): 1389-1396.
- Boughton, C. K. and R. Hovorka** (2021). "New closed-loop insulin systems." Diabetologia 64(5): 1007-1015.
- Boughton, C. K., A. Tripyla, S. Hartnell, A. Daly, D. Herzig, M. E. Wilinska, C. Czerlau, A. Fry, L. Bally and R. Hovorka** (2021). "Fully automated closed-loop glucose control compared with standard insulin therapy in adults with type 2 diabetes requiring dialysis: an open-label, randomized crossover trial." Nat Med 27(8): 1471-1476.
- Bougnères, P. and P. Chanson** (2001). "Œdème cérébral lors de l'acidocétose: pourquoi?." Médecine thérapeutique/Endocrinologie, 3(2).
- Bradley, C. and D. S. Gamsu** (1994). "Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes." Diabet Med 11(5): 510-516.
- Braune, K., R. A. Lal, L. Petruzelkova, G. Scheiner, P. Winterdijk, S. Schmidt, L. Raimond, K. K. Hood, M. C. Riddell, T. C. Skinner, K. Raile, S. Hussain, O. I. H. P. Network and O. L. A. Group** (2022).

- "Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals." *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(1): 58-74.
- Brazeau, A. S., R. Rabasa-Lhoret, I. Strychar and H. Mircescu** (2008). "Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 31(11): 2108-2109.
- Breton, M. D., L. G. Kanapka, R. W. Beck, L. Ekhlaspour, G. P. Forlenza, E. Cengiz, M. Schoelwer, K. J. Ruedy, E. Jost, L. Carria, E. Emory, L. J. Hsu, M. Oliveri, C. C. Kollman, B. B. Dokken, S. A. Weinzimer, M. D. DeBoer, B. A. Buckingham, D. Chernavvsky, R. P. Wadwa and D. C. L. T. R. G. i** (2020). "A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes." *N Engl J Med* 383(9): 836-845.
- Breton, M. D. and B. P. Kovatchev** (2021). "One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology." *Diabetes Technol Ther* 23(9): 601-608.
- Briet, C., C. Piffaretti, S. Fosse, P. Denis, I. Allix, A. Fagot-Campagna and R. Coutant** (2018). "Épidémiologie du diabète de type 1 et de ses complications." *La Revue du Praticien* 68(6): 607-610.
- Brod, M., A. Nikolajsen, J. Weatherall and K.M. Pfeiffer** (2016). "Understanding Post-Prandial Hyperglycemia in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes: A Web-based Survey in Germany, the UK, and USA." *Diabetes Ther* 7(2):335-48.
- Brooks, G. A.** (2020). "The Precious Few Grams of Glucose During Exercise." *Int J Mol Sci* 21(16).
- Brown, A.** (2018). "42 Factors That Affect Blood Glucose?! A Surprising Update. diaTribe Learn.", from <https://diatribe.org/42-factors-affect-blood-glucose-surprising-update>.
- Brown, S., D. Raghinaru, E. Emory and B. Kovatchev** (2018). "First Look at Control-IQ: A New-Generation Automated Insulin Delivery System". *Diabetes Care* 41(12):2634-2636.
- Brown, S. A., G. P. Forlenza, B. W. Bode, J. E. Pinsky, C. J. Levy, A. B. Criego, D. W. Hansen, I. B. Hirsch, A. L. Carlson, R. M. Bergenstal, J. L. Sherr, S. N. Mehta, L. M. Laffel, V. N. Shah, A. Bhargava, R. S. Weinstock, S. A. MacLeish, D. J. DeSalvo, T. C. Jones, G. Aleppo, B. A. Buckingham, T. T. Ly and G. Omnipod 5 Research** (2021). "Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes." *Diabetes Care* 44(7): 1630-1640.
- Brown, S. A., B. P. Kovatchev, D. Raghinaru, J. W. Lum, B. A. Buckingham, Y. C. Kudva, L. M. Laffel, C. J. Levy, J. E. Pinsky, R. P. Wadwa, E. Dassau, F. J. Doyle, 3rd, S. M. Anderson, M. M. Church, V. Dadlani, L. Ekhlaspour, G. P. Forlenza, E. Isganaitis, D. W. Lam, C. Kollman, R. W. Beck and D. C. L. T. R. G. i** (2019). "Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes." *N Engl J Med* 381(18): 1707-1717.
- Broz, J., M. D. Campbell, J. Urbanova, M. A. Nunes, L. Brunerova, D. Rahelic, D. Janickova Zdarska, A. Taniwall, M. Brabec, V. Berka, J. Michalec and J. Polak** (2021). "Characterization of Individualized Glycemic Excursions during a Standardized Bout of Hypoglycemia-Inducing Exercise and Subsequent Hypoglycemia Treatment-A Pilot Study." *Nutrients* 13(11).
- Butler, A. E. and D. Misselbrook** (2020). "Distinguishing between type 1 and type 2 diabetes." *BMJ* 370: m2998.
- Campbell, M. D., N. Kime and J. McKenna** (2017). "Exercise and physical activity in patients with type 1 diabetes." *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(7): 493.
- Campbell, M. D., M. Walker, R. M. Bracken, D. Turner, E. J. Stevenson, J. T. Gonzalez, J. A. Shaw and D. J. West** (2015). "Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial." *BMJ Open Diabetes Res Care* 3(1): e000085.
- Campbell, M. D., M. Walker, M. I. Trenell, D. G. Jakovljevic, E. J. Stevenson, R. M. Bracken, S. C. Bain and D. J. West** (2013). "Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 36(8): 2217-2224.
- Carlson AL, Bode BW, Brazg RL and e. al.** (2020). "Safety and glycaemic outcomes of the MiniMed™AHCL System in subjects with T1D." *80th ADA International Conference (97-P) Chicago*.

- Castle, J. R., J. El Youssef, L. M. Wilson, R. Reddy, N. Resalat, D. Branigan, K. Ramsey, J. Leitschuh, U. Rajhbeharrysingh, B. Senf, S. M. Sugerman, V. Gabo and P. G. Jacobs (2018). "Randomized Outpatient Trial of Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Systems That Adapt to Exercise Using Wearable Sensors." *Diabetes Care* 41(7): 1471-1477.
- Chalakov, T., Y. Yotov, K. Tzotchev, S. Galcheva, B. Balev, Y. Bocheva, N. Usheva and V. Iotova (2021). "Type 1 Diabetes Mellitus - Risk Factor for Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality." *Curr Diabetes Rev* 17(1): 37-54.
- Chan, O. and R. Sherwin (2013). "Influence of VMH fuel sensing on hypoglycemic responses." *Trends Endocrinol Metab* 24(12): 616-624.
- Chang, T., H. Li, N. Zhang, X. Jiang, X. Yu, Q. Yang, Z. Jin, H. Meng and L. Chang (2022). "Highly integrated watch for noninvasive continual glucose monitoring." *Microsyst Nanoeng* 8:2
- Charpentier G et l'équipe soignante du CHSF 2014. Manuel à l'usage des patients et des soignants. *L'insulinothérapie fonctionnelle, conjuguer liberté alimentaire et plaisir de la table avec activité physique et bon contrôle glycémique.*
- Cherubini, V., I. Rabbone, M. G. Berio, S. Giorda, D. Lo Presti, G. Maltoni, C. Mameli, M. Marigliano, M. Marino, N. Minuto, E. Mozzillo, E. Piccinno, B. Predieri, C. Ripoli, R. Schiaffini, A. Rigamonti, G. Salzano, D. Tinti, S. Toni, A. Zanfardino, A.E. Scaramuzza, R. Gesuita, vEC study Group; V. Tiberi, S. Savastio, C. Pignatiello, M. Trada, S. Zucchini, F. C. Redaelli, C. Maffei, M. Bassi, F. M. Rosanio, M. Delvecchio, P. Buzzi, M. R. Ricciardi, C. Carducci, R. Bonfanti, F. Lombardo, B. Piccini, D. Iafusco, M. Calandretti and F.A. Daga (2021). "Effectiveness of a closed-loop control system and a virtual educational camp for children and adolescents with type 1 diabetes: A prospective, multicentre, real-life study." *Diabetes Obes Metab* 23(11):2484-2491.
- Chimen, M., A. Kennedy, K. Nirantharakumar, T. T. Pang, R. Andrews and P. Narendran (2012). "What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review." *Diabetologia* 55(3): 542-551.
- Chu, L., J. Hamilton and M. C. Riddell (2011). "Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes." *Phys Sportsmed* 39(2): 64-77.
- Cobelli, C., E. Renard and B. Kovatchev. (2011). "Artificial pancreas: past, present, future." *Diabetes Nov*;60(11):2672-82.
- Cobry, E. C., C. Berget, L. H. Messer and G. P. Forlenza (2020). "Review of the Omnipod((R)) 5 Automated Glucose Control System Powered by Horizon for the treatment of Type 1 diabetes." *Ther Deliv* 11(8): 507-519.
- Cockcroft, E.J., P. Narendran and R.C. Andrews (2020). "Exercise-induced hypoglycaemia in type 1 diabetes." *Exp Physiol* 105(4):590-599.
- Codella, R., I. Terruzzi and L. Luzi (2017). "Why should people with type 1 diabetes exercise regularly?" *Acta Diabetol* 54(7): 615-630.
- Coker, R. H. and M. Kjaer (2005). "Glucoregulation during exercise : the role of the neuroendocrine system." *Sports Med* 35(7): 575-583.
- Colberg, S. R., R. J. Sigal, J. E. Yardley, M. C. Riddell, D. W. Dunstan, P. C. Dempsey, E. S. Horton, K. Castorino and D. F. Tate (2016). "Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association." *Diabetes Care* 39(11): 2065-2079.
- Collins, O. J., R. A. Meier, Z. L. Betts, D. S. H. Chan, C. Frampton, C. M. Frewen, N. M. Hewapathirana, S. D. Jones, A. Roy, B. Grosman, N. Kurtz, J. Shin, R. A. Vigersky, B. J. Wheeler and M. I. de Bock (2021). "Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes." *Diabetes Care* 44(4): 969-975.
- Colmegna, P., E. Cengiz, J. Garcia-Tirado, K. Kraemer and M. D. Breton (2021). "Impact of Accelerating Insulin on an Artificial Pancreas System Without Meal Announcement: An In Silico Examination." *J Diabetes Sci Technol* 15(4): 833-841.

- Corcillo-Vionnet, A. and F. R. Jornayvaz** (2015). "Classification du diabète: vers une hétérogénéité croissante." *Rev Med Suisse* 11: 1234-1237.
- Cryer, P. E., S. N. Davis and H. Shamoon** (2003). "Hypoglycemia in diabetes." *Diabetes Care* 26(6): 1902-1912.
- Dahlquist, G. and B. Kallen** (2005). "Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study." *Diabetes Care* 28(10): 2384-2387.
- Danne, T., R. Nimri, T. Battelino, R. M. Bergenstal, K. L. Close, J. H. DeVries, S. Garg, L. Heinemann, I. Hirsch, S. A. Amiel, R. Beck, E. Bosi, B. Buckingham, C. Cobelli, E. Dassau, F. J. Doyle, 3rd, S. Heller, R. Hovorka, W. Jia, T. Jones, O. Kordonouri, B. Kovatchev, A. Kowalski, L. Laffel, D. Maahs, H. R. Murphy, K. Norgaard, C. G. Parkin, E. Renard, B. Saboo, M. Scharf, W. V. Tamborlane, S. A. Weinzimer and M. Phillip** (2017). "International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring." *Diabetes Care* 40(12): 1631-1640.
- Delageniere, J., C. Schwartz, M. Doron, E. Huneker, S. Franc, G. Charpentier, A. Vambergue, P. Y. Benhamou and S. Lablanche** (2021). "Prospective analysis of satisfaction and usability of closed-loop Diabeloop DBLHU treatment in patients with highly unstable type 1 diabetes." *Acta Diabetol.*
- Diamond, T., F. Cameron and B. W. Bequette** (2021). "A New Meal Absorption Model for Artificial Pancreas Systems." *J Diabetes Sci Technol*: 1932296821990111.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., Oram, R. A.** (2018). "Type 1 diabetes." *Lancet* 391: 2449-2462.
- Donovan, C. M. and A. G. Watts** (2014). "Peripheral and central glucose sensing in hypoglycemic detection." *Physiology (Bethesda)* 29(5): 314-324.
- Dovc, K. and T. Battelino** (2020). "Evolution of Diabetes Technology." *Endocrinol Metab Clin North Am* 49(1): 1-18.
- Dovc, K., C. Piona, G. Yesiltepe Mutlu, N. Bratina, B. Jenko Bizjan, D. Lepej, R. Nimri, E. Atlas, I. Muller, O. Kordonouri, T. Biester, T. Danne, M. Phillip and T. Battelino** (2020). "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* 43(1): 29-36.
- Dube, J. J., K. F. Allison, V. Rousson, B. H. Goodpaster and F. Amati** (2012). "Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention." *Med Sci Sports Exerc* 44(5): 793-799.
- Duclos, M., C. Berne, M. Tschudnovsky, A. Descatoire, J. F. Gautier, M. de Kerdanet, B. Lormeau, J. Trublet, S. Bekka, E. Espagnol, E. Heyman and S. Franc** (2019). "Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur l'activité physique chez les patients avec un Diabète de type 1." *Médecine des maladies métaboliques* 13 (6): 483-537.
- Dunger, D. B.** (2017). "Banting Memorial Lecture 2016 Reducing lifetime risk of complications in adolescents with Type 1 diabetes." *Diabet Med* 34(4): 460-466.
- Eckstein, M. L., B. Weilguni, M. Tauschmann, R. T. Zimmer, F. Aziz, H. Sourij and O. Moser** (2021). "Time in Range for Closed-Loop Systems versus Standard of Care during Physical Exercise in People with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *J Clin Med* 10(11).
- Edwards, D., J. Noyes, L. Lowes, L. Haf Spencer and J. W. Gregory** (2014). "An ongoing struggle: a mixed-method systematic review of interventions, barriers and facilitators to achieving optimal self-care by children and young people with type 1 diabetes in educational settings." *BMC Pediatr* 14: 228.
- Eisenbarth, G. S.** (1986). "Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease." *N Engl J Med* 314(21): 1360-1368.
- Ekhlaspour, L., G. P. Forlenza, D. Chernavsky, D. M. Maahs, R. P. Wadwa, M. D. DeBoer, L. H. Messer, M. Town, J. Pinnata, G. Kruse, B. P. Kovatchev, B. A. Buckingham and M. D. Breton** (2019). "Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system." *Pediatr Diabetes* 20(6): 759-768.
- Ekhlaspour, L., M. J. Schoelwer, G. P. Forlenza, M. D. DeBoer, L. Norlander, L. Hsu, R. Kingman, E. Boranian, C. Berget, E. Emory, B. A. Buckingham, M. D. Breton and R. P. Wadwa** (2021). "Safety and Performance of the Tandem t:slim X2 with Control-IQ Automated Insulin Delivery System in Toddlers and Preschoolers." *Diabetes Technol Ther* 23(5): 384-391.

- Fang, Z., M. Liu, J. Tao, C. Li, F. Zou and W. Zhang** (2021). "Efficacy and safety of closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump in the treatment of adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials." *J Endocrinol Invest*.
- FFD** (2020). "Fédération Française des Diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline.", from <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>.
- FFD** (2021a). "Fédération Française des Diabétiques. La mesure du glucose en continu." from <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>.
- FFD** (2021b). "Fédération Française des Diabétiques. La pompe à insuline.", from <https://pompeainsuline.federationdesdiabetiques.org>.
- FFD** (2021c). "Fédération Française de Diabétiques. Boucle fermée hybride : la technologie Control IQTM pourra être disponible à compter du 27 septembre 2021.", from <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/boucle-fermee-hybride-la-technologie-control-iqtm-pourra-etre-disponible-a-compter-du-27-septembre-2021>.
- Fedorova, K., M. Augustynek, J. Kubicek, P. Kudrna and D. Bibbo** (2022). "Review of present method of glucose from human blood and body fluids assessment." *Biosens Bioelectron* 1;211:114348. doi: 10.1016/j.bios.2022.114348. Epub 2022 May 13. PMID: 35605546.
- Flatt, A.J.S, S.A. Little, J. Speight, L. Leelathana, E. Walkinshaw, H.K. Tan, A. Bowes, A. Lubina-Solomon, E. Holmes-Truscott, T.J. Chadwick, R. Wood, T.J. McDonald, D. Kerr, D. Flanagan, A. Brooks, S.R. Heller, M.L. Evans and J.A.M. Shaw** (2020). "Predictors of Recurrent Severe Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia During the HypoCOMPASS Study." *Diabetes Care*. 2020 43(1):44-52.
- Forlenza, G.P., L. Ekhlaspour, M. Breton, D.M. Maahs, R.P. Wadwa, M. DeBoer, L.H. Messer, M. Town, J. Pinnata, G. Kruse, B.A. Buckingham and D. Cherňavsky** (2019). "Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial". *Diabetes Technol Ther* 21(4):159-169.
- Foster, N. C., R. W. Beck, K. M. Miller, M. A. Clements, M. R. Rickels, L. A. DiMeglio, D. M. Maahs, W. V. Tamborlane, R. Bergenstal, E. Smith, B. A. Olson and S. K. Garg** (2019). "State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018." *Diabetes Technol Ther* 21(2): 66-72.
- Franc, S.** (2018). "Sport chez les diabétiques de type 1 " *La Revue du Praticien, Médecine générale* 32(1004): Juin 2018.
- Franc, S., J. Beltrand, P. Y. Benhamou and G. Charpentier** (2022). "L'insulinothérapie en boucle fermée." *EMC. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux (France)*. (sous-presses).
- Franc, S., P. Y. Benhamou, S. Borot, L. Chaillous, B. Delemer, M. Doron, B. Guerci, H. Hanaire, E. Huneker, N. Jeandidier, C. Amadou, E. Renard, Y. Reznik, P. Schaepelynck, C. Simon, C. Thivolet, C. Thomas, P. Hannaert and G. Charpentier** (2021). "No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial." *Diabetes Obes Metab* 23(9): 2170-2176.
- Franc, S., A. Daoudi, A. Pochat, M. H. Petit, C. Randazzo, C. Petit, M. Duclos, A. Penfornis, E. Pussard, D. Not, E. Heyman, F. Koukoui, C. Simon and G. Charpentier** (2015). "Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study." *Diabetes Obes Metab* 17(12): 1150-1157.
- Franc, S., 2012 "
- Franc, S., D. Dardari, M. Biedzinski, E. Requeda, L. Canipel, G. Hochberg, B. Boucherie et G. Charpentier** (2012). "Type 1 diabetes: dealing with physical activity." *Diabetes Metab* ;38(5):466-9.
- Franc, S., D. Dardari, B. Boucherie, J.P. Riveline, M. Biedzinski, C. Petit, E. Requeda, P. Leurent, M. Varroud-Vial, G. Hochberg and Charpentier G.** (2009). "Real-life application and validation of

- flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients." *Diabetes Metab* 35(6):463-8.
- Franc, S., P. Schaepelynck, N. Tubiana-Rufi, L. Chaillous, M. Joubert, E. Renard, Y. Reznik, C. Abettan, E. Bismuth and E. B. J. Bertrand, S. Borot, G. Charpentier, B. Delemer, A. Desserprie, 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, (2020).** "Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français." *Médecine des Maladies Métaboliques* 14(5): S1-S40 (Suppl. 41).
- Frohnert, B. I., L. Ide, F. Dong, A. E. Baron, A. K. Steck, J. M. Norris and M. J. Rewers (2017).** "Late-onset islet autoimmunity in childhood: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)." *Diabetologia* 60(6): 998-1006.
- Fu, Z., E. R. Gilbert and D. Liu (2013).** "Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes." *Curr Diabetes Rev* 9(1): 25-53.
- Fuchs, J. and R. Hovorka (2020).** "Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy." *Expert Rev Med Devices* 17(7): 707-720.
- Fuchs, S., A.U. Ernst, L.H. Wang, K. Shariati, X. Wang, Q. Liu and M. Ma (2021).** "Hydrogels in Emerging Technologies for Type 1 Diabetes." *Chem Rev* 121(18):11458-11526.
- Fuchs, J. and R. Hovorka (2021).** "Benefits and Challenges of Current Closed-Loop Technologies in Children and Young People With Type 1 Diabetes." *Front Pediatr* 9: 679484.
- Fuchsjäger-Mayrl, G., J. Pleiner, G. F. Wiesinger, A. E. Sieder, M. Quittan, M. J. Nuhr, C. Francesconi, H. P. Seit, M. Francesconi, L. Schmetterer and M. Wolzt (2002).** "Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 25(10): 1795-1801.
- Gagliardino, J. J. (2005).** "Physiological endocrine control of energy homeostasis and postprandial blood glucose levels." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 9(2): 75-92.
- Galassetti, P., D. Tate, R. A. Neill, S. Morrey, D. H. Wasserman and S. N. Davis (2003).** "Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes." *Diabetes* 52(7): 1761-1769.
- Garcia-Garcia, F., K. Kumareswaran, R. Hovorka and M. E. Hernando (2015).** "Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Sports Med* 45(4): 587-599.
- Gawrecki, A., D. Zozulinska-Ziolkiewicz, M. A. Michalak, A. Adamska, M. Michalak, U. Frackowiak, J. Flotyńska, M. Pietrzak, S. Czaplą, B. Gehr and A. Araszkiwicz (2021).** "Safety and glycaemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes." *PLoS One* 16(4): e0248965.
- Ginsberg, B. H. (2019).** "Patch Pumps for Insulin." *J Diabetes Sci Technol* 13(1): 27-33.
- Glaser, N., P. Barnett, I. McCaslin, D. Nelson, J. Trainor, J. Louie, F. Kaufman, K. Quayle, M. Roback, R. Malley, N. Kuppermann; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics (2001).** "Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics." *N Engl J Med* 344(4):264-9.
- Gomez, A. M., C. Gomez, P. Aschner, A. Veloza, O. Munoz, C. Rubio and S. Vallejo (2015).** "Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycaemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy." *J Diabetes Sci Technol* 9(3): 619-624.
- Graveling, A. J. and B. M. Frier (2010).** "Risks of marathon running and hypoglycaemia in Type 1 diabetes." *Diabet Med* 27(5): 585-588.
- Greenhaff, P.L., M.E. Nevill, K. Soderlund, K. Bodin, L.H. Boobis, C. Williams and E. Hultman (1994).** "The metabolic responses of human type I and II muscle fibres during maximal treadmill sprinting." *J Physiol* 478 (Pt 1)(Pt 1):149-55.

- Grimm, J. J., J. Ybarra, C. Berne, S. Muchnick and A. Golay** (2004). "A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients." *Diabetes Metab* 30(5): 465-470.
- Guelfi, K. J., T. W. Jones and P. A. Fournier** (2005). "The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 28(6): 1289-1294.
- Haidar, A.** (2019). "Insulin-and-Glucagon Artificial Pancreas Versus Insulin-Alone Artificial Pancreas: A Short Review." *Diabetes Spectr* 32(3): 215-221.
- Halimi, S.** (2018). "Le pramlintide rabote les post-prandiales. Le Quotidien du médecin." from <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/diabetologie-endocrinologie/le-pramlintide-rabote-les-post-prandiales>.
- Hamalainen, A. M. and M. Knip** (2002). "Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes." *Curr Diab Rep* 2(4): 347-353.
- Hanaire, H., S. Franc, S. Borot, A. Penfornis, P. Y. Benhamou, P. Schaepelynck, E. Renard, B. Guerci, N. Jeandidier, C. Simon, P. Hannaert, I. Xhaard, M. Doron, E. Huneker, G. Charpentier and Y. Reznik** (2020). "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 Obes Metab* 22(3): 324-334.
- Hargreaves, M. and L. L. Spriet** (2018). "Exercise Metabolism: Fuels for the Fire." *Cold Spring Harb Perspect Med* 8(8).
- Hargreaves, M. and L. L. Spriet** (2020). "Skeletal muscle energy metabolism during exercise." *Nat Metab* 2(9): 817-828.
- HAS** (2007). "Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent.", from https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf.
- HAS** (2007). "Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient. Comment la proposer et la réaliser ?", from https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf.
- HAS** (2014). "Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 chez l'adulte. ALD n°8.", from https://www.has-sante.fr/jcms/c_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte.
- HAS** (2020). "Haute Autorité de Santé. DBLG1.", from [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6357_DBLG1_15_décembre_2020_\(6357\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6357_DBLG1_15_décembre_2020_(6357)_avis.pdf).
- HAS** (2020). "Haute Autorité de Santé. SYSTÈME MINIMED 670G." from https://www.has-sante.fr/jcms/p_3180441/fr/decision-n-2020-0084/dc/seesp-du-1er-avril-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-systeme-minimed-670g-integrant-la-technologie-smartguard-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie.
- HAS** (2021). "Haute Autorité de Santé. MiniMed 780G." from https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298611/fr/systeme-minimed-780g.
- Hasan, S., S. M. Shaw, L. H. Gelling, C. J. Kerr and C. A. Meads** (2018). "Exercise modes and their association with hypoglycemia episodes in adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review." *BMJ Open Diabetes Res Care* 6(1): e000578.
- Heifler, O., E. Borberg, N. Harpak, M. Zverzhinetsky, V. Krivitsky, I. Gabriel, V. Fourman, D. Sherman and F. Patolsky** (2021). "Clinic-on-a-Needle Array toward Future Minimally Invasive Wearable Artificial Pancreas Applications." *ACS Nano*.
- Heinemann, L., L. Nosek, C. Kapitza, M. A. Schweitzer and L. Krinelke** (2009). "Changes in basal insulin infusion rates with subcutaneous insulin infusion: time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 32(8): 1437-1439.
- Helminen, O., S. Aspholm, T. Pokka, J. Ilonen, O. Simell, R. Veijola and M. Knip** (2015). "OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis." *Diabetologia* 58(8): 1787-1796.
- Holt, R. I. G., J. H. DeVries, A. Hess-Fischl, I. B. Hirsch, M. S. Kirkman, T. Klupa, B. Ludwig, K. Norgaard, J. Pettus, E. Renard, J. S. Skyler, F. J. Snoek, R. S. Weinstock and A. L. Peters** (2021).

- "The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetologia* 64(12): 2609-2652.
- Hovorka R.** (2011). "Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice." *Nat Rev Endocrinol* 7(7):385-95.
- Hovorka, R., V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Orsini Federici, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering and M. E. Wilinska** (2004). "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes." *Physiol Meas* 25(4): 905-920.
- Hsu, L., B. Buckingham, M. Basina, L. Ekhlaspour, R. von Eyben, J. Wang and R. A. Lal** (2021). "Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed(TM) 670G System." *Diabetes Technol Ther* 23(1): 1-7.
- Htay, T., K. Soe, A. Lopez-Perez, A. H. Doan, M. A. Romagosa and K. Aung** (2019). "Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes." *Curr Cardiol Rep* 21(6): 45.
- Infante, M., D. A. Baidal, M. R. Rickels, A. Fabbri, J. S. Skyler, R. Alejandro and C. Ricordi** (2021). "Dual-hormone artificial pancreas for management of type 1 diabetes: Recent progress and future directions." *Artif Organs* 45(9): 968-986.
- Insel, R. A., J. L. Dunne, M. A. Atkinson, J. L. Chiang, D. Dabelea, P. A. Gottlieb, C. J. Greenbaum, K. C. Herold, J. P. Krischer, A. Lernmark, R. E. Ratner, M. J. Rewers, D. A. Schatz, J. S. Skyler, J. M. Sosenko and A. G. Ziegler** (2015). "Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association." *Diabetes Care* 38(10): 1964-1974.
- Insulet** (2021). "Insulet's Omnipod® 5 Automated Insulin Delivery System Improves Clinical Outcomes in Type 1 Diabetes.", from <https://investor.insulet.com/news-releases/news-release-details/insulets-omnipodr-5-automated-insulin-delivery-system-improves>.
- Iscoe, K. E. and M. C. Riddell** (2011). "Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus." *Diabet Med* 28(7): 824-832.
- Jacobs, P.G., N. Resalat, J. El Youssef, R. Reddy, D. Branigan, N. Preiser, J. Condon and J. Castle** (2015). "Incorporating an Exercise Detection, Grading, and Hormone Dosing Algorithm Into the Artificial Pancreas Using Accelerometry and Heart Rate." *J Diabetes Sci Technol*. 9(6):1175-84.
- Jacobs P. G.** Sport and Diabetes Session. Oral presentation: Integrating metabolic expenditure data from wearable sensors into an automated insulin delivery system: clinical study results. ATTD 2022 in Barcelona.
- Jaïdane, H., F. Sané, R. Hiar, A. Goffard, J. Gharbi, V. Geenen and D. Hober** (2012). "Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: enterovirus, thymus and type 1 diabetes pathogenesis." *Clin Exp Immunol* 168(1):39-46.
- JDRF** (2020). "Tandem Control-IQ—Now Authorized For Children." from <https://www.jdrf.org/blog/2020/06/17/tandem-control-iq-now-authorized-for-children/>.
- Jeandidier, N., J. P. Riveline, N. Tubiana-Rufi, A. Vambergue, B. Catargi, V. Melki, G. Charpentier and B. Guerci** (2008). "Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice." *Diabetes Metab* 34(4 Pt 2): 425-438.
- Kalergis, M., A. Schiffrin, R. Gougeon, P. J. Jones and J. F. Yale** (2003). "Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial." *Diabetes Care* 26(1): 9-15.
- Karageorgiou, V., T. G. Papaioannou, I. Bellos, K. Alexandraki, N. Tentolouris, C. Stefanadis, G. P. Chrousos and D. Tousoulis** (2019). "Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis." *Metabolism* 90: 20-30.
- Karamanou, M., A. Protogerou, G. Tsoucalas, G. Androutsos and E. Poulakou-Rebelakou** (2016). "Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors." *World J Diabetes* 7(1): 1-7.

- Kariyawasam, D., C. Morin, K. Casteels, C. Le Tallec and C. G. Annie Sfez, Erik Huneker, Nathalie Garrec, Pierre-Yves Benhamou, Michel Polak, Guillaume Charpentier, Sylvia Franc, Jacques Beltrand, (2022).** "Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6–12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial." The Lancet Digital Health 4: e158-e168.
- Kariyawasam, D., C. Morin, K. Casteels, C. Le Tallec, C. Godot, A. Sfez, N. Garrec, Polak M, Charpentier G, Franc S and B. J (2021).** "Diabeloop DBL4K hybrid closed-loop system improves time-in-range without increasing time-in-hypoglycemia in children aged 6-12 years." Diabetes 70 (Suppl. 1)(10): 98-LB.
- Katsarou, A., S. Gudbjornsdottir, A. Rawshani, D. Dabelea, E. Bonifacio, B. J. Anderson, L. M. Jacobsen, D. A. Schatz and A. Lernmark (2017).** "Type 1 diabetes mellitus." Nat Rev Dis Primers 3: 17016.
- Katz, M. and L. Laffel (2015).** "Mortality in type 1 diabetes in the current era: two steps forward, one step backward." JAMA 313(1): 35-36.
- Kennedy, A., P. Narendran, R. C. Andrews, A. Daley, S. M. Greenfield and E. Group (2018).** "Attitudes and barriers to exercise in adults with a recent diagnosis of type 1 diabetes: a qualitative study of participants in the Exercise for Type 1 Diabetes (EXTOD) study." BMJ Open 8(1): e017813.
- Kennedy, A., K. Nirantharakumar, M. Chimen, T. T. Pang, K. Hemming, R. C. Andrews and P. Narendran (2013).** "Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis." PLoS One 8(3): e58861.
- Kesavadev, J., B. Saboo, M. B. Krishna and G. Krishnan (2020).** "Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas." Diabetes Ther 11(6): 1251-1269.
- Kesavadev, J., S. Srinivasan, B. Saboo, B. M. Krishna and G. Krishnan (2020).** "The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review." Diabetes Ther 11(6): 1217-1235.
- Ketelhut, S. and R. G. Ketelhut (2020).** "Type of Exercise Training and Training Methods." Adv Exp Med Biol 1228: 25-43.
- Kimbell, B., D. Rankin, N. L. Ashcroft, L. Varghese, J. M. Allen, C. K. Boughton, F. Campbell, A. Ghatak, T. Randell, R. E. J. Besser, N. Trevelyan, R. Hovorka and J. Lawton (2020).** "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 22(6): 468-475.
- Kime, N. H., A. Pringle, M. J. Rivett and P. M. Robinson (2018).** "Physical activity and exercise in adults with type 1 diabetes: understanding their needs using a person-centered approach." Health Educ Res 33(5): 375-388.
- Kourtoglou, G.I. (2011).** "Insulin therapy and exercise." Diabetes Res Clin Pract 93 Suppl 1:S73-7.
- Kovatchev, B. (2018).** "The artificial pancreas in 2017: The year of transition from research to clinical practice." Nat Rev Endocrinol 14(2): 74-76.
- Laaksonen, D. E., M. Atalay, L. K. Niskanen, J. Mustonen, C. K. Sen, T. A. Lakka and M. I. Uusitupa (2000).** "Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial." Med Sci Sports Exerc 32(9): 1541-1548.
- Lachal, S., Y. Tourki, S. Franc, E. Huneker, G. Charpentier and P. Y. Benhamou (2021).** "Hybrid Closed-Loop Control with Ultrarapid Lispro Compared with Standard Insulin Aspart and Faster Insulin Aspart: An In silico Study." J Diabetes Sci Technol: 19322968211046021.
- Lee, M. H., B. Paldus, S. Vogrin, D. Morrison, D. P. Zaharieva, J. Lu, H. M. Jones, E. Netzer, L. Robinson, B. Grosman, A. Roy, N. Kurtz, G. M. Ward, R. J. MacIsaac, A. J. Jenkins and D. N. O'Neal (2021).** "Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Using a Second-Generation Hybrid Closed-Loop System in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial." Diabetes Care.
- Lee I, Probst D, Klonoﬀ D, Sode K (2021).** "Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research." Biosens Bioelectron 181:113054.

- Leelarathna, L., P. Choudhary, E. G. Wilmot, A. Lumb, T. Street, P. Kar and S. M. Ng** (2021). "Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021?" *Diabetes Obes Metab* 23(3): 655-660.
- Leelarathna, L. and H. Thabit** (2018). "The Minimed() 670g Hybrid Automated Insulin Delivery System: Setting the Right Expectations." *Endocr Pract* 24(7): 698-700.
- León-Vargas, F., J.A. Arango Oviedo and H.J. Luna Wandurraga** (2022). "Two Decades of Research in Artificial Pancreas: Insights from a Bibliometric Analysis." *J Diabetes Sci Technol* 16(2):434-445.
- Lotfy, M., J. Adeghate, H. Kalasz, J. Singh and E. Adeghate** (2017). "Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review." *Curr Diabetes Rev* 13(1):3-10.
- Lum, J. W., R. J. Bailey, V. Barnes-Lomen, D. Naranjo, K. K. Hood, R. A. Lal, B. Arbiter, A. S. Brown, D. J. DeSalvo, J. Pettus, P. Calhoun and R. W. Beck** (2021). "A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System." *Diabetes Technol Ther* 23(5): 367-375.
- Ly, T. T., D. M. Maahs, A. Rewers, D. Dunger, A. Oduwole, T. W. Jones, P. International Society for and D. Adolescent** (2014). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes." *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20: 180-192.
- Maahs, D. M., B. A. Buckingham, J. R. Castle, A. Cinar, E. R. Damiano, E. Dassau, J. H. DeVries, F. J. Doyle, 3rd, S. C. Griffen, A. Haidar, L. Heinemann, R. Hovorka, T. W. Jones, C. Kollman, B. Kovatchev, B. L. Levy, R. Nimri, D. N. O'Neal, M. Philip, E. Renard, S. J. Russell, S. A. Weinzimer, H. Zisser and J. W. Lum** (2016). "Outcome Measures for Artificial Pancreas Clinical Trials: A Consensus Report." *Diabetes Care* 39(7): 1175-1179.
- McCrimmon, R.J.** (2021). "Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes." *Diabetologia* 64(5):971-977.
- Magdelaine N.** (2017). *Diabète de type 1 du modèle ... à la boucle fermée. Automatique / Robotique.* École centrale de Nantes. Français. NNT : 2017ECDN0034ff. fftel-02981686f
- Maggio, A. B., R. R. Rizzoli, L. M. Marchand, S. Ferrari, M. Beghetti and N. J. Farpour-Lambert** (2012). "Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes." *Med Sci Sports Exerc* 44(7): 1206-1211.
- Makura, C. B., K. Nirantharakumar, A. J. Girling, P. Saravanan and P. Narendran** (2013). "Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of the DCCT study." *BMC Endocr Disord* 13: 37.
- Manasa, G., R.J. Mascarenhas, N.P. Shetti, S.J. Malode, A. Mishra, S. Basu and T.M. Aminabhavi** (2022). "Skin Patchable Sensor Surveillance for Continuous Glucose Monitoring » *ACS Appl Bio Mater* 5(3):945-970.
- Maran, A., P. Pavan, B. Bonsembiante, E. Brugin, A. Ermolao, A. Avogaro and M. Zaccaria** (2010). "Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent high-intensity exercise in nontrained patients with type 1 diabetes." *Diabetes Technol Ther* 12(10): 763-768.
- Marliss, E. B. and M. Vranic** (2002). "Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucose regulation: implications for diabetes." *Diabetes* 51 Suppl 1: S271-283.
- Martinez-Ortega, A. J., C. Munoz-Gomez, N. Gros-Herguido, P. J. Remon-Ruiz, D. Acosta-Delgado, F. Losada-Vinau, A. Pumar-Lopez, M. A. Mangas-Cruz, I. Gonzalez-Navarro, G. Lopez-Gallardo, V. Bellido and A. M. Soto-Moreno** (2022). "Description of a Cohort of Type 1 Diabetes Patients: Analysis of Comorbidities, Prevalence of Complications and Risk of Hypoglycemia." *J Clin Med* 11(4).
- McAuley, S. A., J. C. Horsburgh, G. M. Ward, A. La Gerche, J. L. Gooley, A. J. Jenkins, R. J. Maclsaac and D. N. O'Neal** (2016). "Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study." *Diabetologia* 59(8): 1636-1644.
- McCance, D. R. and C. Casey** (2019). "Type 1 Diabetes in Pregnancy." *Endocrinol Metab Clin North Am* 48(3): 495-509.
- McMahon, S. K., L. D. Ferreira, N. Ratnam, R. J. Davey, L. M. Youngs, E. A. Davis, P. A. Fournier and T. W. Jones** (2007). "Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity

- afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner." *J Clin Endocrinol Metab* 92(3): 963-968.
- MCS** (2021). "Mayo Clinic Staff. Type 1 diabetes.", from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-1-diabetes/symptoms-causes/syc-20353011>.
- McVean, J. and J. Miller** (2021). "MiniMed(TM)780G Insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy." *Expert Rev Med Devices* 18(6): 499-504.
- Medtronic** (2021). "Real-World Data on Over 4,000 Patients Using the Medtronic MiniMed™ 780G System Demonstrate Time in Range Mirroring Pivotal Trial." from <https://news.medtronic.com/2021-06-02-Real-World-Data-on-Over-4,000-Patients-Using-the-Medtronic-MiniMed-TM-780G-System-Demonstrate-Time-in-Range-Mirroring-Pivotal-Trial>.
- Miller, K. M., N. C. Foster, R. W. Beck, R. M. Bergenstal, S. N. DuBose, L. A. DiMeglio, D. M. Maahs, W. V. Tamborlane and T. D. E. C. Network** (2015). "Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry." *Diabetes Care* 38(6): 971-978.
- Miller, R. G., A. M. Secrest, R. K. Sharma, T. J. Songer and T. J. Orchard** (2012). "Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort." *Diabetes* 61(11): 2987-2992.
- Misra, S. and C. Mathieu** (2020). "Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes?" *Diabet Med* 37(4):522-531.
- Misso, M. L., K. J. Egberts, M. Page, D. O'Connor and J. Shaw** (2010). "Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD005103.
- Mitchell, J. H., W. Haskell, P. Snell and S. P. Van Camp** (2005). "Task Force 8: classification of sports." *J Am Coll Cardiol* 45(8): 1364-1367.
- Moreno-Fernandez, J. and J. A. Garcia-Seco** (2021). "Commercialized Hybrid Closed-Loop System (Minimed Medtronic 670G) Results During Pregnancy." *AAACE Clin Case Rep* 7(3): 177-179.
- Moser, O., M. Riddell, M. Eckstein, P. Adolfsson, R. Rabasa-Lhoret, L. van den Boom, P. Gillard, K. Nørgaard, N. Oliver, D. Zaharieva, T. Battelino, C. de Beaufort, R.M. Bergenstal, B. Buckingham, E. Cengiz, A. Deeb, T. Heise, S. Heller, A., L. Leelarathna, M. Mathieu, C. Stettler, M. Tauschmann, H. Thabit, E. Wilmut, H. Sourij, C. Smart, R. Jacobs, R. Bracken and J. Mader** (2020). Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatric Diabetes*, 21(8) : 1375-93.
- Moy, C. S., T. J. Songer, R. E. LaPorte, J. S. Dorman, A. M. Kriska, T. J. Orchard, D. J. Becker and A. L. Drash** (1993). "Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death." *Am J Epidemiol* 137(1): 74-81.
- Nathan, D. M. and D. E. R. Group** (2014). "The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview." *Diabetes Care* 37(1): 9-16.
- Nielsen, H. B., L. L. Ovesen, L. H. Mortensen, C. J. Lau and L. E. Joensen** (2016). "Type 1 diabetes, quality of life, occupational status and education level - A comparative population-based study." *Diabetes Res Clin Pract* 121: 62-68.
- Nimri, R., J. Nir and M. Phillip** (2020). "Insulin Pump Therapy." *Am J Ther* 27(1): e30-e41.
- Norris, J. M., R. K. Johnson and L. C. Stene** (2020). "Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology." *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(3): 226-238.
- Nyenwe, E. A. and A. E. Kitabchi** (2016). "The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management." *Metabolism* 65(4): 507-521.
- Olczuk, D. and R. Priefer** (2018). "A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus." *Diabetes Metab Syndr* 12(2): 181-187.

- OMS** (2006). "World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization."
- OMS** (2021). "Organisation mondiale de la Santé. Diabète." from <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- Oyer, D. S.** (2013). "The science of hypoglycemia in patients with diabetes." *Curr Diabetes Rev* 9(3): 195-208.
- Paschou, S.A., N. Papadopoulou-Marketou, G.P. Chrousos and C. Kanaka-Gantenbein** (2018). "On type 1 diabetes mellitus pathogenesis." *Endocr Connect* 7(1):R38-R46.
- Patel, N. S., M. A. Van Name, E. Cengiz, L. R. Carria, E. M. Tichy, K. Weyman, S. A. Weinzimer, W. V. Tamborlane and J. L. Sherr** (2016). "Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study." *Diabetes Technol Ther* 18(12): 794-799.
- Patterson, C. C., V. Harjutsalo, J. Rosenbauer, A. Neu, O. Cinek, T. Skrivarhaug, B. Rami-Merhar, G. Soltesz, J. Svensson, R. C. Parslow, C. Castell, E. J. Schoenle, P. J. Bingley, G. Dahlquist, P. K. Jarosz-Chobot, D. Marciulionyte, E. F. Roche, U. Rothe, N. Bratina, C. Ionescu-Tirgoviste, I. Weets, M. Kocova, V. Cherubini, N. Rojnic Putarek, C. E. deBeaufort, M. Samardzic and A. Green** (2019). "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* 62(3): 408-417.
- Payne, F. W., B. Ledden and G. Lamps** (2019). "Capabilities of Next-Generation Patch Pump: Improved Precision, Instant Occlusion Detection, and Dual-Hormone Therapy." *J Diabetes Sci Technol* 13(1): 49-54.
- Peters, T. M. and A. Haidar** (2018). "Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems." *Diabet Med* 35(4): 450-459.
- Philips, J. C., Radermecker, R.P.** (2005). "L'insulinothérapie dans le diabète de type 1." *Rev Med Liege* 60(5-6): 322-328.
- Pinget, M.** (2002). "La mise sous pompe à insuline portable d'un diabétique en 2002." *Journées de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, Flammarion Médecine Sciences*, 143-157.
- Pinsker, J. E., L. Muller, A. Constantin, S. Leas, M. Manning, M. McElwee Malloy, H. Singh and S. Habif** (2021). "Real-World Patient-Reported Outcomes and Glycemic Results with Initiation of Control-IQ Technology." *Diabetes Technol Ther* 23(2): 120-127.
- Piona, C., C. Ventrice, L. Marcovecchio, F. Chiarelli, C. Maffei, R. Bonfanti and I. Rabbone** (2021). "Long-term complications of type 1 diabetes: what do we know and what do we need to understand?" *Minerva Pediatr (Torino)* 73(6): 504-522.
- Polsky, S. and H. K. Akturk** (2020). "Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice." *Diabetes Metab Res Rev* 36(3): e3248.
- Quemerais, M. A., M. Doron, F. Dutrech, V. Melki, S. Franc, M. Antonakios, G. Charpentier, H. Hanaire, P. Y. Benhamou, C. Diabeloop and C. Diabeloop** (2014). "Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study." *J Diabetes Sci Technol* 8(6): 1177-1184.
- Rabasa-Lhoret, R.** (2022) "Situations particulières insulinothérapie automatisée Activité physique." Congrès SFD Virtuel 2022, 22^{ème} Congrès de la Société Francophone du Diabète, Nice.
- Rabasa-Lhoret, R., J. Bourque, F. Ducros and J. L. Chiasson** (2001). "Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro)." *Diabetes Care* 24(4): 625-630.
- Ramalho, A. C., M. de Lourdes Lima, F. Nunes, Z. Cambui, C. Barbosa, A. Andrade, A. Viana, M. Martins, V. Abrantes, C. Aragao and M. Temistocles** (2006). "The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus." *Diabetes Res Clin Pract* 72(3): 271-276.
- Rawshani, A., N. Sattar, S. Franzen, A. Rawshani, A. T. Hattersley, A. M. Svensson, B. Eliasson and S. Gudbjornsdottir** (2018). "Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type

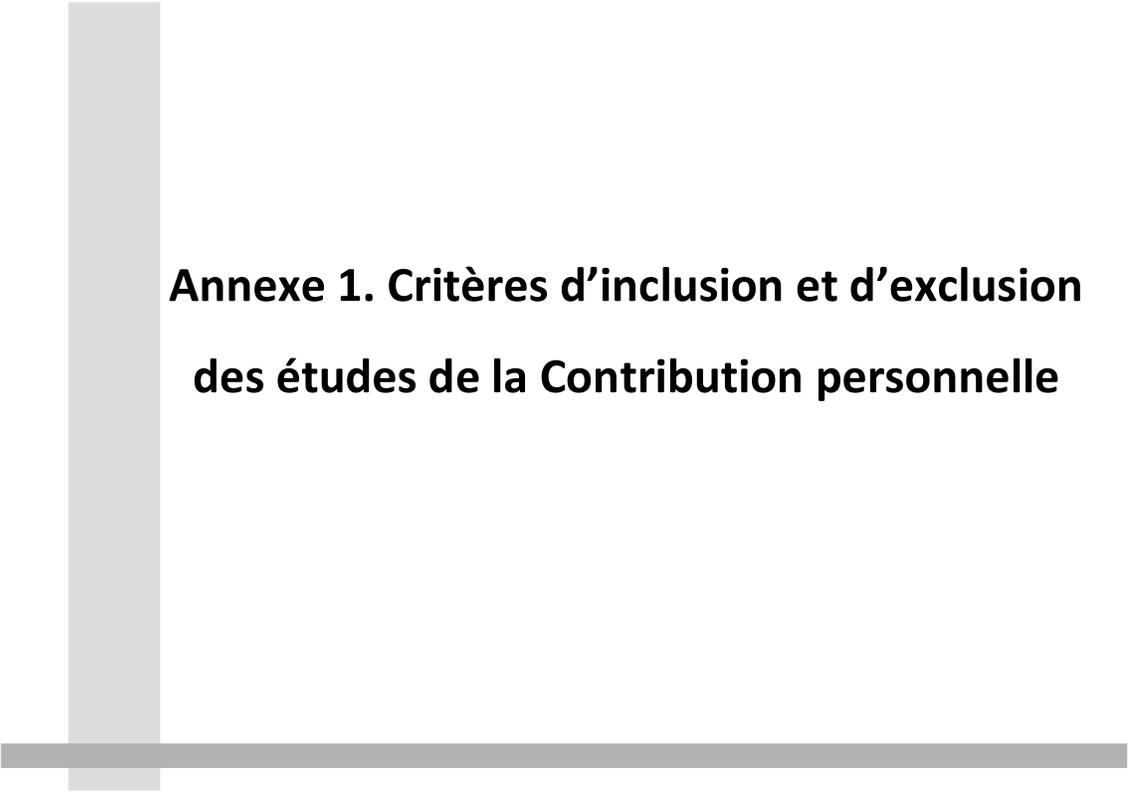
- 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study." *Lancet* 392(10146): 477-486.
- Renard, E.** (2020). "Certified Interoperability Allows a More Secure Move to the Artificial Pancreas Through a New Concept: "Make-It-Yourself"." *J Diabetes Sci Technol* 14(2): 195-197.
- Rewers, A., H. P. Chase, T. Mackenzie, P. Walravens, M. Roback, M. Rewers, R. F. Hamman and G. Klingensmith** (2002). "Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes." *JAMA* 287(19): 2511-2518.
- Riddell, M. C., I. W. Gallen, C. E. Smart, C. E. Taplin, P. Adolfsson, A. N. Lumb, A. Kowalski, R. Rabasa-Lhoret, R. J. McCrimmon, C. Hume, F. Annan, P. A. Fournier, C. Graham, B. Bode, P. Galassetti, T. W. Jones, I. S. Millan, T. Heise, A. L. Peters, A. Petz and L. M. Laffel** (2017). "Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement." *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5): 377-390.
- Riddell, M. C. and K. E. Iscoe** (2006). "Physical activity, sport, and pediatric diabetes." *Pediatr Diabetes* 7(1): 60-70.
- Riddell, M. and B.A. Perkins** (2009). "Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring." *J Diabetes Sci Technol* 3(4):914-23.
- Riddell, M. C., R. Pooni, F. Y. Fontana and S. N. Scott** (2020). "Diabetes Technology and Exercise." *Endocrinol Metab Clin North Am* 49(1): 109-125.
- Riddell M.C ATTD 2022 " Exercise and Type 1 diabetes : preliminary results from T1D exercise initiative (T1DEXI).
- Robertson, K., P. Adolfsson, G. Scheiner, R. Hanas and M. C. Riddell** (2009). "Exercise in children and adolescents with diabetes." *Pediatr Diabetes* 10 Suppl 12: 154-168.
- Robertson, K., M. C. Riddell, B. C. Guinhouya, P. Adolfsson, R. Hanas, P. International Society for and D. Adolescent** (2014). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes." *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20: 203-223.
- Rodbard, D.** (2016). "Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities." *Diabetes Technol Ther* 18 Suppl 2: S3-S13.
- Rodbard, D.** (2017). "Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes." *Diabetes Technol Ther* 19(S3): S25-S37.
- Rodriguez-Calvo, T., J. Zapardiel-Gonzalo, N. Amirian, E. Castillo, Y. Lajevardi, L. Krogvold, K. Dahl-Jorgensen and M. G. von Herrath** (2017). "Increase in Pancreatic Proinsulin and Preservation of beta-Cell Mass in Autoantibody-Positive Donors Prior to Type 1 Diabetes Onset." *Diabetes* 66(5): 1334-1345.
- Saedi, P., I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda, S. Karuranga, N. Unwin, S. Colagiuri, L. Guariguata, A. A. Motala, K. Ogurtsova, J. E. Shaw, D. Bright, R. Williams and I. D. F. D. A. Committee** (2019). "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition." *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843.
- Sandoval, D. A., D. L. Guy, M. A. Richardson, A. C. Ertl and S. N. Davis** (2004). "Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes." *Diabetes* 53(7): 1798-1806.
- Saunders, A., L. H. Messer and G. P. Forlenza** (2019). "MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy." *Expert Rev Med Devices* 16(10): 845-853.
- Sawaryn, B., M. Klaassen, B. J. van Beijnum, H. Zwart and P. H. Veltink** (2021). "Identification of Movements and Postures Using Wearable Sensors for Implementation in a Bi-Hormonal Artificial Pancreas System." *Sensors (Basel)* 21(17).
- Schaepelynck, P., E. Renard, N. Jeandidier, H. Hanaire, C. Fermon, S. Rudoni, B. Catargi, J. P. Riveline, B. Guerci, L. Millot, J. F. Martin, A. Sola and E. Group** (2011). "A recent survey confirms the efficacy and the safety of implanted insulin pumps during long-term use in poorly controlled type 1 diabetes patients." *Diabetes Technol Ther* 13(6): 657-660.

- Scott, S., P. Kempf, L. Bally and C. Stettler** (2019). "Carbohydrate Intake in the Context of Exercise in People with Type 1 Diabetes." *Nutrients* 11(12):1-21.
- Scott, S. N., F. Y. Fontana, M. Cocks, J. P. Morton, A. Jeukendrup, R. Dragulin, J. F. P. Wojtaszewski, J. Jensen, R. Castol, M. C. Riddell, C. Stettler and d. study of Integrative Biology of Exercise in** (2021). "Post-exercise recovery for the endurance athlete with type 1 diabetes: a consensus statement." *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(5): 304-317.
- Seiron, P.** (2020). "Studies of the Pancreas: Implications for Type 1 Diabetes Aetiology [PhD dissertation, Uppsala]: Acta Universitatis Upsaliensis (Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine). ." from <http://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1472555&dswid=8732>.
- Sharif, K., A. Watad, L. Coplan, H. Amital, Y. Shoenfeld and A. Afek** (2018). "Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link?" *Expert Rev Clin Immunol* 14(12): 1081-1088.
- Sigal, R.J., G.P. Kenny, D.H. Wasserman and C. Castaneda-Sceppa** (2004). "Physical activity/exercise and type 2 diabetes". *Diabetes Care* 27(10):2518-39.
- Singh, V. P., A. Bali, N. Singh and A. S. Jaggi** (2014). "Advanced glycation end products and diabetic complications." *Korean J Physiol Pharmacol* 18(1): 1-14.
- Smaoui, M. R., R. Rabasa-Lhoret and A. Haidar** (2020). "Development platform for artificial pancreas algorithms." *PLoS One* 15(12): e0243139.
- Sonnenberg, G. E., F. W. Kemmer and M. Berger** (1990). "Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia." *Diabetologia* 33(11): 696-703.
- Sosenko, J. M., J. S. Skyler, C. A. Beam, J. P. Krischer, C. J. Greenbaum, J. Mahon, L. E. Raffkin, D. Matheson, K. C. Herold, J. P. Palmer, T. Type 1 Diabetes and G. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study** (2013). "Acceleration of the loss of the first-phase insulin response during the progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 participants." *Diabetes* 62(12): 4179-4183.
- Steineck, I., A. Ranjan, K. Norgaard and S. Schmidt** (2017). "Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes." *J Diabetes Sci Technol* 11(1): 50-58.
- Stephens, E.** (2015). "Insulin therapy in type 1 diabetes." *Med Clin North Am* 99(1): 145-156.
- Stettler, C., Y. Suter, S. Allemann, M. Zwahlen, E. R. Christ and P. Diem** (2006). "Apolipoprotein B as a long-term predictor of mortality in type 1 diabetes mellitus: a 15-year follow up." *J Intern Med* 260(3): 272-280.
- Szmigiel, C., H. Dziadkowiak, D. Jesionek, M. Gasiorska, M. Wojtas and J. Cempla** (1996). "Wpływ wysiłku fizycznego o zmiennej intensywności na glikemie u dzieci chorych na cukrzyce [The influence of physical effort of variable intensity on glycemia in children with diabetes]." *Pediatr Pol* 71(5):423-30.
- Tagougui, S., N. Taleb, J. Molvau, E. Nguyen, M. Raffray and R. Rabasa-Lhoret** (2019). "Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives." *J Diabetes Sci Technol* 13(6): 1077-1090.
- Tansey, M. J., E. Tsalikian, R. W. Beck, N. Mauras, B. A. Buckingham, S. A. Weinzimer, K. F. Janz, C. Kollman, D. Xing, K. J. Ruedy, M. W. Steffes, T. M. Borland, R. J. Singh, W. V. Tamborlane and G. Diabetes Research in Children Network Study** (2006). "The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 29(1): 20-25.
- Tauschmann, M., J. M. Allen, K. Nagl, M. Fritsch, J. Yong, E. Metcalfe, D. Schaeffer, M. Fichelle, U. Schierloh, A. G. Thiele, D. Abt, H. Kojzar, J. K. Mader, S. Slegtenhorst, N. Barber, M. E. Wilinska, C. Boughton, G. Musolino, J. Sibayan, N. Cohen, C. Kollman, S. E. Hofer, E. Frohlich-Reiterer, T. M. Kapellen, C. L. Acerini, C. de Beaufort, F. Campbell, B. Rami-Merhar, R. Hovorka and A. P. C. Kids** (2019). "Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial." *Diabetes Care* 42(4): 594-600.
- Tauschmann, M., H. Thabit, L. Bally, J. M. Allen, S. Hartnell, M. E. Wilinska, Y. Ruan, J. Sibayan, C. Kollman, P. Cheng, R. W. Beck, C. L. Acerini, M. L. Evans, D. B. Dunger, D. Elleri, F. Campbell, R. M. Bergenstal, A. Criego, V. N. Shah, L. Leelarathna, R. Hovorka and A. P. Consortium** (2018).

- "Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial." *Lancet* 392(10155): 1321-1329.
- Taylor, G.S., K. Smith, T.E. Capper, J.H. Scragg, A. Bashir, A. Flatt, E.J. Stevenson, T.J. McDonald, R. A. Oram, J.A. Shaw and D.J. West** (2020). "Postexercise Glycemic Control in Type 1 Diabetes Is Associated With Residual β -Cell Function." *Diabetes Care* 43(10):2362-2370.
- Teich, T. and M. C. Riddell** (2016). "The Enhancement of Muscle Insulin Sensitivity After Exercise: A Rac1-Independent Handoff to Some Other Player?" *Endocrinology* 157(8): 2999-3001.
- Thabit, H. and R. Hovorka** (2016). "Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes." *Diabetologia* 59(9): 1795-1805.
- Thabit, H., M. Tauschmann, J. M. Allen, L. Leelarathna, S. Hartnell, M. E. Wilinska, C. L. Acerini, S. Dellweg, C. Benesch, L. Heinemann, J. K. Mader, M. Holzer, H. Kojzar, J. Exall, J. Yong, J. Pichierri, K. D. Barnard, C. Kollman, P. Cheng, P. C. Hindmarsh, F. M. Campbell, S. Arnolds, T. R. Pieber, M. L. Evans, D. B. Dunger and R. Hovorka** (2015). "Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes." *N Engl J Med* 373(22): 2129-2140.
- Tielemans, S. M., S. S. Soedamah-Muthu, M. De Neve, M. Toeller, N. Chaturvedi, J. H. Fuller and E. Stamatakis** (2013). "Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study." *Diabetologia* 56(1): 82-91.
- Tikkanen-Dolenc, H., J. Waden, C. Forsblom, V. Harjutsalo, L. M. Thorn, M. Saraheimo, N. Elonen, H. O. Tikkanen, P. H. Groop and G. Finndiane Study** (2017). "Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease." *Diabetes Care* 40(12): 1727-1732.
- Toschi, E., A. Atakov-Castillo, C. Slyne and M. Munshi** (2021). "Closed-Loop Insulin Therapy in Older Adults with Type 1 Diabetes: Real-World Data." *Diabetes Technol Ther.*
- Toyoshima, M.T., A.B. de Souza, S.N. Admoni, P. Cukier, S.A. Lottenberg, A.C. Latronico and M. Nery** (2015). "New digital tool to facilitate subcutaneous insulin therapy orders: an inpatient insulin dose calculator." *Diabetol Metab Syndr* ;7:114.
- Tsoukas, M. A., D. Majdpour, J. F. Yale, A. E. Fathi, N. Garfield, J. Rutkowski, J. Rene, L. Legault and A. Haidar** (2021). "A fully artificial pancreas versus a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial." *Lancet Digit Health* 3(11): e723-e732.
- Tubiana-Rufi, N., P. Schaepelynck, S. Franc, L. Chaillous, M. Joubert, E. Renard, Y. Reznik, C. Abettan, E. Bismuth, J. Beltrand, E. Bonnemaïson, 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 and P. Y. Benhamou** (2021). "Practical implementation of automated closed-loop insulin delivery: A French position statement." *Diabetes Metab* 47(3): 101206.
- Tuomilehto, J.** (2013). "The emerging global epidemic of type 1 diabetes." *Curr Diab Rep* 13(6): 795-804.
- Turksoy, K., S. Samadi, J. Feng, E. Littlejohn, L. Quinn and A. Cinar** (2016). "Meal Detection in Patients With Type 1 Diabetes: A New Module for the Multivariable Adaptive Artificial Pancreas Control System." *IEEE J Biomed Health Inform* 20(1): 47-54.
- Turner, D., S. Luzio, B. J. Gray, G. Dunseath, E. D. Rees, L. P. Kilduff, M. D. Campbell, D. J. West, S. C. Bain and R. M. Bracken** (2015). "Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes." *Scand J Med Sci Sports* 25(1): e99-109.
- Tyler, N.S., C. Mosquera-Lopez, G.M. Young, J. El Youssef, J.R. Castle and P.G. Jacobs** (2022). "Quantifying the impact of physical activity on future glucose trends using machine learning." *iScience* 8;25(3):103888.
- van Doorn, W., Y. D. Foreman, N. C. Schaper, H. Savelberg, A. Koster, C. J. H. van der Kallen, A. Wesselius, M. T. Schram, R. M. A. Henry, P. C. Dagnelie, B. E. de Galan, O. Bekers, C. D. A. Stehouwer, S. J. R. Meex and M. Brouwers** (2021). "Machine learning-based glucose prediction

- with use of continuous glucose and physical activity monitoring data: The Maastricht Study." PLoS One 16(6): e0253125.
- van Loon, L. J., P. L. Greenhaff, D. Constantin-Teodosiu, W. H. Saris and A. J. Wagenmakers** (2001). "The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans." J Physiol 536(Pt 1): 295-304.
- Van Name, M. A., M. E. Hilliard, C. T. Boyle, K. M. Miller, D. J. DeSalvo, B. J. Anderson, L. M. Laffel, S. E. Woerner, L. A. DiMeglio and W. V. Tamborlane** (2018). "Nighttime is the worst time: Parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes." Pediatr Diabetes 19(1): 114-120.
- Verges, B.** (2020). "Cardiovascular disease in type 1 diabetes: A review of epidemiological data and underlying mechanisms." Diabetes Metab 46(6): 442-449.
- Viñals, C., A. Beneyto, J.F. Martín-SanJosé, C. Furió-Novejarque, A. Bertachi, J. Bondia, J. Vehi, I. Conget and M. Giménez** (2021). "Artificial Pancreas With Carbohydrate Suggestion Performance for Unannounced and Announced Exercise in Type 1 Diabetes.", Volume The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 106(1): 55–63,
- Walther, D., A. Eugster, S. Jergens, A. Gavrisan, C. Weinzierl, T. Telieps, C. Winkler, A. G. Ziegler and E. Bonifacio** (2016). "Tetraspanin 7 autoantibodies in type 1 diabetes." Diabetologia 59(9): 1973-1976.
- Warburton, D. E., C. W. Nicol and S. S. Bredin** (2006). "Health benefits of physical activity: the evidence." CMAJ 174(6): 801-809.
- Warburton, D. E. R. and S. S. D. Bredin** (2017). "Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews." Curr Opin Cardiol 32(5): 541-556.
- Ware J, A. J., Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, de Beaufort C, Schierloh U, Fröhlich-Reiterer E, Mader JK, Kapellen TM, Rami-Merhar B, Tauschmann M, Nagl K, Hofer SE, Campbell FM, Yong J, Hood KK, Lawton J, Roze S, Sibayan J, Bocchino LE, Kollman C, Hovorka R; KidsAP Consortium.** (2022). "Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. ." N Engl J Med 386(3): 209-219.
- WeAreNotWaiting** (2013). "#WeAreNotWaiting RT." from <https://twitter.com/rtwernotwaiting?lang=fr>.
- Weisman, A., J. W. Bai, M. Cardinez, C. K. Kramer and B. A. Perkins** (2017). "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 5(7): 501-512.
- Wen, C. P., J. P. Wai, M. K. Tsai, Y. C. Yang, T. Y. Cheng, M. C. Lee, H. T. Chan, C. K. Tsao, S. P. Tsai and X. Wu** (2011). "Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study." Lancet 378(9798): 1244-1253.
- Westerberg, D. P.** (2013). "Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment." Am Fam Physician 87(5): 337-346.
- Wiberg, A., A. Granstam, S. Ingvast, T. Harkonen, M. Knip, O. Korsgren and O. Skog** (2015). "Characterization of human organ donors testing positive for type 1 diabetes-associated autoantibodies." Clin Exp Immunol 182(3): 278-288.
- Wilson, L. M., P. G. Jacobs and J. R. Castle** (2020). "Role of Glucagon in Automated Insulin Delivery." Endocrinol Metab Clin North Am 49(1): 179-202.
- Wolozyn-Durkiewicz, A. and M. Mysliwiec** (2019). "The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes." Pediatr Endocrinol Diabetes Metab 25(1): 28-35.
- Wu, N., S. S. D. Bredin, Y. Guan, K. Dickinson, D. D. Kim, Z. Chua, K. Kaufman and D. E. R. Warburton** (2019). "Cardiovascular Health Benefits of Exercise Training in Persons Living with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis." J Clin Med 8(2).
- Wu, N., S. S. D. Bredin, V. K. Jamnik, M. S. Koehle, Y. Guan, E. M. Shellington, Y. Li, J. Li and D. E. R. Warburton** (2021). "Association between physical activity level and cardiovascular risk factors in

- adolescents living with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study." *Cardiovasc Diabetol* 20(1): 62.
- Yardley, J., R. Mollard, A. MacIntosh, F. MacMillan, B. Wicklow, L. Berard, C. Hurd, S. Marks and J. McGavock** (2013). "Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes." *Can J Diabetes* 37(6): 427-432.
- Yardley, J. E., J. Hay, A. M. Abou-Setta, S. D. Marks and J. McGavock** (2014). "A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes." *Diabetes Res Clin Pract* 106(3): 393-400.
- Yardley, J. E., G. P. Kenny, B. A. Perkins, M. C. Riddell, N. Balaa, J. Malcolm, P. Boulay, F. Khandwala and R. J. Sigal** (2013). "Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes." *Diabetes Care* 36(3): 537-542.
- Yardley, J. E., G. P. Kenny, B. A. Perkins, M. C. Riddell, J. Malcolm, P. Boulay, F. Khandwala and R. J. Sigal** (2012). "Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes." *Diabetes Care* 35(4): 669-675.
- Yardley, J. E., R. J. Sigal, M. C. Riddell, B. A. Perkins and G. P. Kenny** (2014). "Performing resistance exercise before versus after aerobic exercise influences growth hormone secretion in type 1 diabetes." *Appl Physiol Nutr Metab* 39(2): 262-265.
- Younk, L. M., M. Mikeladze, D. Tate and S. N. Davis** (2011). "Exercise-related hypoglycemia in diabetes mellitus." *Expert Rev Endocrinol Metab* 6(1): 93-108.
- Zaharieva, D.P., S. McGaugh, R. Pooni, T. Vienneau, T. Ly and M.C. Riddell** (2019). "Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion." *Diabetes Care* 42(5):824-831.
- Zaharieva, D.P., L.H. Messer, B. Paldus, D.N. O'Neal, D.M. Maahs and M.C. Riddell** (2020). "Glucose Control During Physical Activity and Exercise Using Closed Loop Technology in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes." *Can J Diabetes* 44(8):740-749.
- Zaharieva D., Turksoy K., McGaugh, S. et al.** Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *DTT*, 2019; 21(6): 313-21.
- Ziegler, A. G., M. Rewers, O. Simell, T. Simell, J. Lempainen, A. Steck, C. Winkler, J. Ilonen, R. Veijola, M. Knip, E. Bonifacio and G. S. Eisenbarth** (2013). "Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children." *JAMA* 309(23): 2473-2479.
- Zinman, B., N. Ruderman, B.N. Campaigne, J.T. Devlin and S.H. Schneider; American Diabetes Association** (2003). "Physical activity/exercise and diabetes mellitus." *Diabetes Care*. 26 Suppl 1:S73-7.



**Annexe 1. Critères d'inclusion et d'exclusion
des études de la Contribution personnelle**

1) CRITERES D'INCLUSION

Parmi les quatre études rapportées dans ce travail, les deux essais cliniques randomisés ont été conduites dans des populations comparables de patients (études SP6.2 et SP7, **Articles 3** et **Article 1**, respectivement).

Les critères d'inclusion dans étaient les suivants :

- Sujet adulte, de 18 ans au moins,
- Atteint de DT1 depuis au moins 1 an ou avec C-peptide indosable (SP6.2),
 - ce critère vise à éliminer les patients ayant un diabète découvert récemment (< 1 an) et qui auraient une sécrétion résiduelle d'insuline (période de lune de miel une fois corrigée la glucotoxicité),
 - NB : pour l'étude SP7 il était même demandé que les patients aient un diabète de type 1 depuis au moins 2 ans pour éviter d'inclure des patients avec une période de lune de miel dépassant une année).
- traité par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois,
- ayant en termes métaboliques un diabète :
 - d'un côté pas trop déséquilibré, pour des raisons de sécurité :
 - HbA1c < 9.5% (étude SP6.2),
 - HbA1c ≤ 10% faite au laboratoire et datant de moins de 4 mois (SP7).
 - mais de l'autre pour lequel un bénéfice puisse quand même être mis en évidence (HbA1c > 7.5% dans le cadre de SP6.2).
- pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle avec le comptage des glucides,
- (et dans le bras SP6.2 avec AP, le patient devait être capable de pratiquer une ou plusieurs activités physiques quotidiennes durant 3 jours, dans chaque session de traitement BO/BF),
- la limitation à une consommation quotidienne de ≤ 50 unités par jour d'insuline dans le cadre de l'étude SP7 va de pair avec les caractéristiques de la pompe CellNovo, initialement prévue comme seule pompe au démarrage de l'étude,
- affilié à la sécurité sociale,
- ayant signé le formulaire de recueil du consentement libre et éclairé.

NB : Dans l'étude SP7, puisqu'il s'agissait d'une étude en conditions de vie réelle, les patients étaient à domicile mais il avait été exigé par les autorités la mise en place d'un télésuivi, ce qui impliquait qu'ils résident dans une zone couverte par un réseau GSM (Global System for Mobile Communications) satisfaisant et qu'ils restent en France pendant la période de boucle fermée. De plus, toujours pour des raisons de sécurité, il avait été convenu dans cette étude SP7 de n'inclure que des personnes ne vivant pas seules afin que le/la conjoint(e) ou la personne « ressource » puisse intervenir en cas de non-réponse du patient.

L'étude 4 (**Article 4**) qui était une analyse post-hoc de SP7, avait les mêmes critères d'inclusion que SP7, et ils n'ont pas été repris.

Quant à l'étude 2 (Soft launch, **Article 2**), elle avait un objectif différent. Il s'agissait de tester en situation de pré-lancement le dispositif DBLG1 en vie réelle, afin de préciser son efficacité et sa sécurité. Les critères de participation à l'étude 1 étaient donc beaucoup moins stricts pour reproduire des conditions de vie réelle. Il s'agissait donc simplement de patients atteints de DT1, traités par pompe et MCG depuis > 1an et désireux de pouvoir tester le système ; il n'y avait pas dans ce contexte de prérequis concernant l'équilibre métabolique et en particulier, de valeur d'HbA1c à l'entrée dans l'étude. Afin qu'un maximum de membres de l'équipe médicale puisse se familiariser avec ce nouveau dispositif, il avait été proposé que chaque diabétologue propose à un à deux patients de participer. Finalement, 25 patients ont participé à ce suivi de cohorte (ce pré-lancement) dans deux centres hospitaliers en France.

2) CRITERES DE NON-INCLUSION

Les critères de non-inclusion dans ces différentes études étaient les suivants :

Pour l'essai clinique randomisé SP6.2 ainsi que pour l'essai clinique SP7, les critères de non-inclusion dans l'étude étaient assez classiques :

- patient présentant un diabète de type 2 (car algorithme nécessairement différent),
- patient présentant une pathologie grave pouvant altérer la participation à l'étude,
- patient ayant une insulino-résistance définie par des besoins en insuline élevés > 1.5 U/kg/jr (car risque alors de dépassement des capacités de la pompe),
- patient ne percevant pas ses hypoglycémies (évaluation seulement par l'interrogatoire),
- patient bénéficiant d'une mesure de protection juridique,

-femme enceinte ou susceptible de l'être,

De plus, pour SP7 ont été ajoutés aux critères de SP6.2, les critères suivants :

-absence de contraception efficace chez la femme en âge de procréer, **allaitement**,

-traitement au long cours avec un médicament contenant du paracétamol (dont la dénomination commune internationale (DCI) est l'acétaminophène) car risque d'interférence avec le Dexcom G5 Mobile utilisé à l'époque dans les études SP6.2 comme SP7 (risque de surestimation des valeurs du taux de glucose),

-état psychologique ou physique risquant d'altérer le bon suivi des procédures de l'étude,

-hypoglycémie sévère conduisant à des convulsions ou à une perte de conscience au cours des 12 derniers mois,

-diminution du ressenti des hypoglycémies (Gold score > 4),

-fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 30 ml/min)

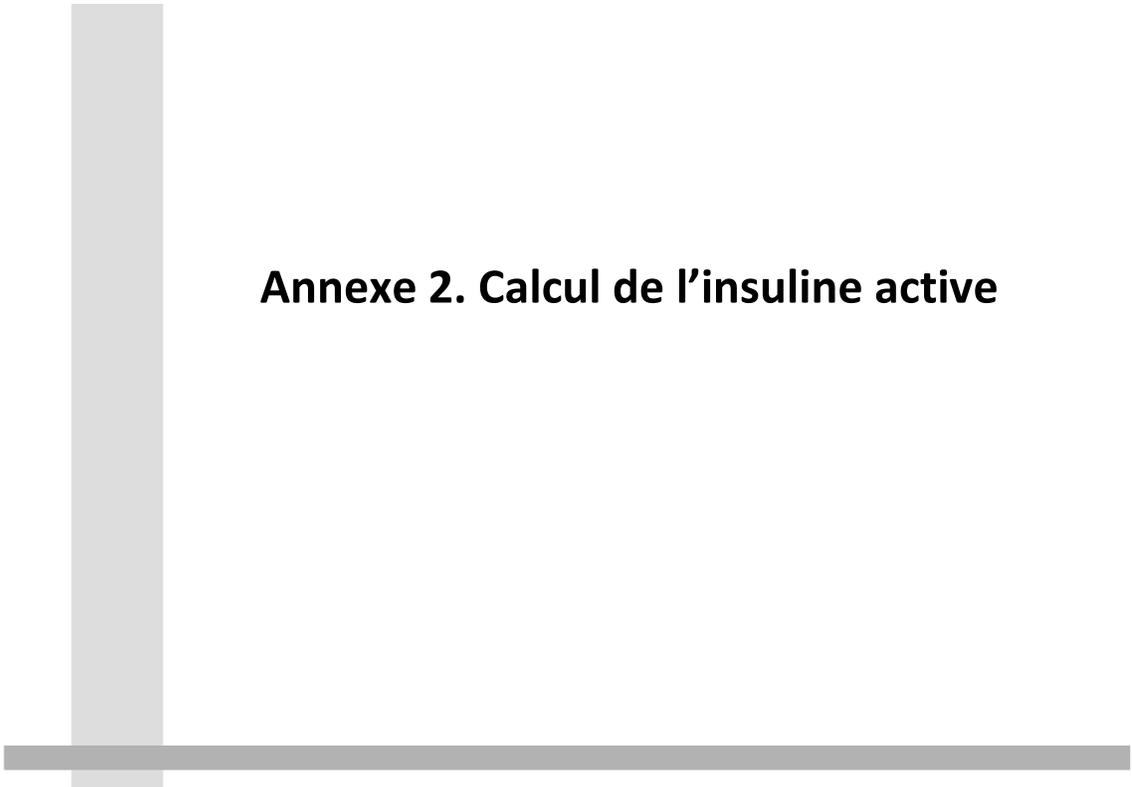
-patient ayant bénéficié d'une greffe de pancréas ou d'îlots pancréatiques,

-personnes ayant des problèmes graves d'acuité auditive et/ou visuelle non corrigés (risque de ne pas entendre les alarmes, risque de mauvaise manipulation etc...),

-personne refusant de faire 2 glycémies capillaires par jour (Calibrations encore nécessaire avec le Dexcom™ G5).

NB : en gras: les critères rajoutés à la demande de l'ANSM

Pour l'étude 2 (Soft launch, Article 2) qui était un suivi de cohorte (et non un essai clinique randomisé), les critères d'exclusion reposaient sur ceux liés au marquage de Conformité Européenne (marquage CE) pour la pompe Kaleido et/ou le DBLG1 (c'est-à-dire âge <22 ans, dose quotidienne d'insuline <8UI ou >90 UI, grossesse) ou qui utilisaient déjà une technologie d'arrêt avant prédiction d'hypoglycémie ou qui avaient des difficultés dans la gestion quotidienne de leur diabète, définies par l'historique d'un événement métabolique sévère ayant nécessité une hospitalisation dans les 12 derniers mois.



Annexe 2. Calcul de l'insuline active

Méthodes d'estimation de l'insuline active accessibles pour le patient ?

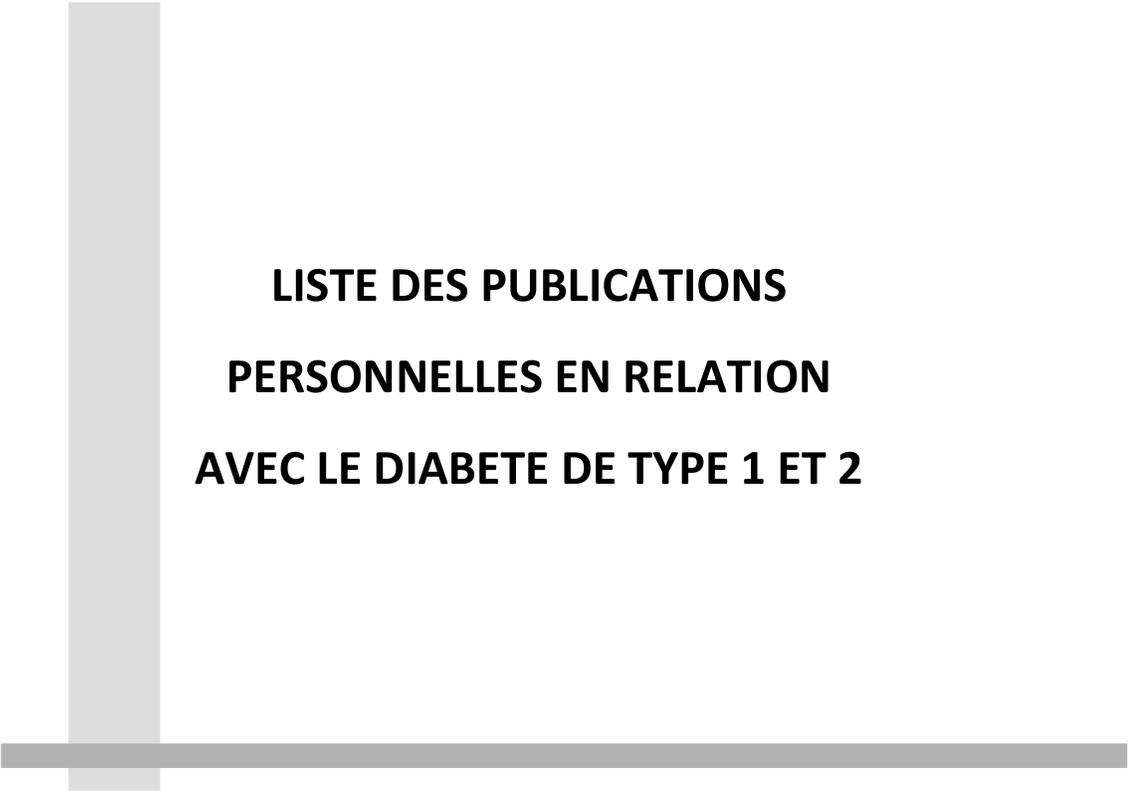
Les assistants bolus des pompes (ainsi que ceux de certains lecteurs de glycémie) sont programmés pour calculer automatiquement la dose d'insuline prandiale pour couvrir le repas et celle pour corriger une éventuelle hyperglycémie. Après l'administration d'un bolus, l'insuline active résiduelle ou insuline active (ou IOB, « insulin on board ») correspond **à la quantité d'insuline déjà injectée et restant à agir chez le sujet**. Sa détermination dépend de la durée d'action de l'insuline qui a été programmée (le plus souvent entre 3 et 4 h avec les analogues rapides de l'insuline : Aspart/FasterAspart, Lispro, GLulisine et parfois indiquée comme plus courte avec les analogues ultrarapides de l'insuline (FasterAspart ou URLI). Lors d'un traitement par pompe, cette insuline active est prise automatiquement en compte et, en cas d'hyperglycémie nécessitant un bolus de correction, s'il reste de l'insuline active d'un bolus précédent, la pompe va alors soustraire la dose d'insuline active restante de la dose d'insuline de correction à injecter, pour limiter le risque d'hypoglycémie.

En l'absence de calculateur de dose (multi-injections seules), cette estimation est faite par le patient qui doit alors surtout considérer **le délai par rapport au bolus précédent** quel qu'il soit (bolus repas ou bolus de correction) et la dose administrée lors de ce même bolus pour savoir s'il reste encore l'insuline active résiduelle et en estimer la quantité. Cette estimation est alors forcément très approximative mais peut suffire en clinique, le but étant d'éviter une hypoglycémie, éventuellement au prix d'une hyperglycémie transitoire. En pratique si le patient doit s'administrer un bolus de correction à 2 heures ou moins de l'administration d'une dose d'insuline rapide, il lui est souvent conseillé de n'injecter que la moitié de la dose d'insuline de correction calculée pour éviter un chevauchement de l'action des insulines injectées susceptible alors d'induire une hypoglycémie (voir manuel d'insulinothérapie fonctionnelle, Charpentier et al).

Méthodes d'estimation de l'insuline active accessibles pour le chercheur :

- Il est possible de doser simplement à des temps réguliers l'insuline administrée lors d'un bolus et qui doit pouvoir être détectée par les méthodes de dosage utilisées. Ainsi, le dosage immuno-radiométrique Bi-insulin IRMA; Cisbio Bioassays a été utilisé dans l'étude Diabrasport publiée en 2015 pour les dosages d'insuline plasmatique réalisés parallèlement

aux dosages de glucose plasmatique. Il faut toutefois s'assurer que les dosages utilisés permettent bien de détecter l'insuline utilisée.



**LISTE DES PUBLICATIONS
PERSONNELLES EN RELATION
AVEC LE DIABETE DE TYPE 1 ET 2**

Publications personnelles en physiopathologie

Items 1-37 of 37 ([Display the 37 citations in PubMed](#))

1. [Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6-12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial.](#)
Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, Le Tallec C, Sfez A, Godot C, Huneker E, Garrec N, Benhamou PY, Polak M, Charpentier G, **Franc S**, Beltrand J.
Lancet Digit Health. 2022 Mar;4(3):e158-e168. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00271-5.
PMID: 35216750 Clinical Trial.
2. [The beneficial effects of closed-loop insulin delivery in patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation are maintained over 6 months: An extension study of the DBLHU-WP10 trial.](#)
Benhamou PY, Lablanche S, Vambergue A, Pou S, Madrolle S, Romero-Ugalde H, **Franc S**, Charpentier G.
Diabetes Obes Metab. 2022 May;24(5):956-961. doi: 10.1111/dom.14654. Epub 2022 Feb 21.
PMID: 35099098 Clinical Trial. No abstract available.
3. [Factors Associated With Insulin Pump Discontinuation in Adults With Diabetes: A Time-to-Event Analysis and Prediction Model.](#)
Gargouri I, Hadja Inna AA, **Franc S**, Picaud P, Penfornis A, Amadou C.
Endocr Pract. 2022 Feb;28(2):185-190. doi: 10.1016/j.eprac.2021.12.008. Epub 2021 Dec 14.
PMID: 34920110
4. [Short course corticosteroid treatment and closed-loop insulin delivery system: The experience of the DBLG1 pre-launch.](#)
Amadou C, **Franc S**, Huneker E, Charpentier G, Penfornis A.
Diabetes Metab. 2021 Oct 16;48(4):101294. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101294. Online ahead of print.
PMID: 34666166
5. [Hybrid Closed-Loop Control with Ultrarapid Lispro Compared with Standard Insulin Aspart and Faster Insulin Aspart: An In silico Study.](#)
Lachal S, Tourki Y, **Franc S**, Huneker E, Charpentier G, Benhamou PY.
J Diabetes Sci Technol. 2021 Oct 17:19322968211046021. doi: 10.1177/19322968211046021. Online ahead of print.
PMID: 34658265
6. [Prospective analysis of satisfaction and usability of closed-loop Diabeloop DBLHU treatment in patients with highly unstable type 1 diabetes.](#)
Delagenière J, Schwartz C, Doron M, Huneker E, **Franc S**, Charpentier G, Vambergue A, Benhamou PY, Lablanche S.

- Acta Diabetol. 2021 Dec;58(12):1709-1711. doi: 10.1007/s00592-021-01769-9. Epub 2021 Jul 16.
PMID: 34272606 No abstract available.
7. COVID-19 pandemic lockdown in young people with type 1 diabetes: Positive results of an unprecedented challenge for patients through telemedicine and change in use of continuous glucose monitoring.
Salabelle C, Ly Sall K, Eroukhanoff J, **Franc S**, Oumbiche H, Zrafi WS, Dang Duy TL, Valentim C, Gaston F, Fernandes S, Faucherand M, Penfornis A, Amadou C.
Prim Care Diabetes. 2021 Oct;15(5):884-886. doi: 10.1016/j.pcd.2021.06.013. Epub 2021 Jun 30.
PMID: 34257050 **Free PMC article.**
 8. No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial.
Franc S, Benhamou PY, Borot S, Chaillous L, Delemer B, Doron M, Guerci B, Hanaire H, Huneker E, Jeandidier N, Amadou C, Renard E, Reznik Y, Schaepelynck P, Simon C, Thivolet C, Thomas C, Hannaert P, Charpentier G.
Diabetes Obes Metab. 2021 Sep;23(9):2170-2176. doi: 10.1111/dom.14442. Epub 2021 Jun 3.
PMID: 34009725 **Free PMC article.** Clinical Trial.
 9. Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up.
Amadou C, **Franc S**, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, Penfornis A; Diabeloop Consortium.
Diabetes Care. 2021 Mar;44(3):844-846. doi: 10.2337/dc20-1809. Epub 2021 Jan 11.
PMID: 33431420
 10. Pathogenic variants in actionable MODY genes are associated with type 2 diabetes.
Bonfond A, Boissel M, Bolze A, Durand E, Toussaint B, Vaillant E, Gaget S, Graeve F, Dechaume A, Allegaert F, Guilcher DL, Yengo L, Dhennin V, Borys JM, Lu JT, Cirulli ET, Elhanan G, Roussel R, Balkau B, Marre M, **Franc S**, Charpentier G, Vaxillaire M, Canouil M, Washington NL, Grzymalski JJ, Froguel P.
Nat Metab. 2020 Oct;2(10):1126-1134. doi: 10.1038/s42255-020-00294-3. Epub 2020 Oct 12.
PMID: 33046911
 11. Increasing the safety of unannounced meal detection for artificial pancreas closed-loop with patient's hourly meal schedule.

Villeneuve E, Lachal S, Desir C, Benhamou PY, **Franc S**, Charpentier G, Huneker E, Doron M.

Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2020 Jul;2020:5093-5096. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176470.

PMID: 33019132

12. Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with a closed-loop insulin delivery system: A series of N-of-1 randomized controlled trials.

Benhamou PY, Lablanche S, Vambergue A, Doron M, **Franc S**, Charpentier G.

Diabetes Obes Metab. 2021 Jan;23(1):186-194. doi: 10.1111/dom.14214. Epub 2020 Oct 22.

PMID: 33001536

13. Comment on Leelarathna et al. Duration of Hybrid Closed-Loop Insulin Therapy to Achieve Representative Glycemic Outcomes in Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2020;43:e38-e39.

Benhamou PY, Madrolle S, Lablanche S, Gallegos A, Tourki Y, **Franc S**, Doron M, Charpentier G.

Diabetes Care. 2020 Oct;43(10):e167. doi: 10.2337/dc20-1291.

PMID: 32958628 **Free PMC article.** No abstract available.

14. DIABEO System Combining a Mobile App Software With and Without Telemonitoring Versus Standard Care: A Randomized Controlled Trial in Diabetes Patients Poorly Controlled with a Basal-Bolus Insulin Regimen.

Franc S, Hanaire H, Benhamou PY, Schaepelynck P, Catargi B, Farret A, Fontaine P, Guerci B, Reznik Y, Jeandidier N, Penfornis A, Borot S, Chaillous L, Serusclat P, Kherbachi Y, d'Orsay G, Detournay B, Simon P, Charpentier G.

Diabetes Technol Ther. 2020 Dec;22(12):904-911. doi: 10.1089/dia.2020.0021. Epub 2020 Oct 14.

PMID: 32407148 **Free PMC article.** Clinical Trial.

15. Télépiéd Study: A Single-Centre Trial in Diabetic Subjects Comparing Total Duration of Hospitalization Over a 1-Year Period Required for Complete Healing of a Foot Ulcer Using Telemedicine Management and a Referral Nurse Versus the Standard Care Pathway.

Dardari D, **Franc S**, Charpentier G, Bobony E, Demangeon L, Bouly M, Xhaard I, Orlando L, Alhadj M, Sall KL, Randazzo C, Penfornis A.

Diabetes Ther. 2020 Jun;11(6):1419-1427. doi: 10.1007/s13300-020-00821-1. Epub 2020 May 7.

PMID: 32383100 **Free PMC article.**

16. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension.

Baron M, Maillet J, Huyvaert M, Dechaume A, Boutry R, Loïselles H, Durand E, Toussaint B, Vaillant E, Philippe J, Thomas J, Ghulam A, **Franc S**, Charpentier G, Borys JM, Lévy-Marchal C, Tauber M, Scharfmann R, Weill J, Aubert C, Kerr-Conte J, Pattou F, Roussel R, Balkau B, Marre M, Boissel M, Derhourhi M, Gaget S, Canouil M, Froguel P, Bonnefond A.

Nat Med. 2019 Nov;25(11):1733-1738. doi: 10.1038/s41591-019-0622-0. Epub 2019 Nov 7.

PMID: 31700171 **Free PMC article.**

17. 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.

Hanaire H, **Franc S**, Borot S, Penfornis A, Benhamou PY, Schaepelynck P, Renard E, Guerci B, Jeandidier N, Simon C, Hannaert P, Xhaard I, Doron M, Huneker E, Charpentier G, Reznik Y.

Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):324-334. doi: 10.1111/dom.13898. Epub 2019 Oct 16.

PMID: 31621186 Clinical Trial.

18. Efficacy of two telemonitoring systems to improve glycaemic control during basal insulin initiation in patients with type 2 diabetes: The TeleDiab-2 randomized controlled trial.

Franc S, Joubert M, Daoudi A, Fagour C, Benhamou PY, Rodier M, Boucherie B, Benamo E, Schaepelynck P, Guerci B, Dardari D, Borot S, Penfornis A, D'Orsay G, Mari K, Reznik Y, Randazzo C, Charpentier G; TeleDiab study group.

Diabetes Obes Metab. 2019 Oct;21(10):2327-2332. doi: 10.1111/dom.13806. Epub 2019 Jul 3.

PMID: 31173451 **Free PMC article.** Clinical Trial.

19. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial.

Benhamou PY, **Franc S**, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, Guerci B, Chaillous L, Lukas-Croisier C, Jeandidier N, Hanaire H, Borot S, Doron M, Jallon P, Xhaard I, Melki V, Meyer L, Delemer B, Guillouche M, Schoumacker-Ley L, Farret A, Raccach D, Lablanche S, Joubert M, Penfornis A, Charpentier G; DIABELOOP WP7 Trial Investigators.

Lancet Digit Health. 2019 May;1(1):e17-e25. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30003-2. Epub 2019 May 2.

PMID: 33323237 Clinical Trial.

20. Remote Monitoring of Diabetes: A Cloud-Connected Digital System for Individuals With Diabetes and Their Health Care Providers.

Joubert M, Benhamou PY, Schaepelynck P, Hanaire H, Catargi B, Farret A, Fontaine P, Guerci B, Reznik Y, Jeandidier N, Penfornis A, Borot S, Chaillous L, **Franc S**, Serusclat P, Kherbachi Y, Bavière E, Detournay B, Simon P, Charpentier G.

J Diabetes Sci Technol. 2019 Nov;13(6):1161-1168. doi: 10.1177/1932296819834054. Epub 2019 Mar 12.

PMID: 30862245 **Free PMC article.**

21. DIABEO App Software and Telemedicine Versus Usual Follow-Up in the Treatment of Diabetic Patients: Protocol for the TELESAGE Randomized Controlled Trial.

Jeandidier N, Chaillous L, **Franc S**, Benhamou PY, Schaepelynck P, Hanaire H, Catargi B, Farret A, Fontaine P, Guerci B, Reznik Y, Penfornis A, Borot S, Serusclat P, Kherbachi Y, D'Orsay G, Detournay B, Simon P, Charpentier G.

JMIR Res Protoc. 2018 Apr 19;7(4):e66. doi: 10.2196/resprot.9154.

PMID: 29674306 **Free PMC article.**

22. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 Diabeloop study.

Benhamou PY, Huneker E, **Franc S**, Doron M, Charpentier G; Diabeloop Consortium.

Acta Diabetol. 2018 Jun;55(6):549-556. doi: 10.1007/s00592-018-1123-1. Epub 2018 Mar 9.

PMID: 29520615 Clinical Trial.

23. Using connected objects in clinical research.

Dhainaut JF, Huot L, Pomar VB, Dubray C; participants of Round Table «Health technologies» of Giens XXXIII; contributeurs.

Therapie. 2018 Feb;73(1):53-62. doi: 10.1016/j.therap.2017.11.005. Epub 2018 Jan 11.

PMID: 29478706

24. Utilisation des objets connectés en recherche clinique.

Dhainaut JF, Huot L, Bouchara Pomar V, Dubray C; les participants à la table ronde « Technologies de santé » des Ateliers de Giens XXXIII, Augé P, Barthélémy P, Belghiti J, Bureau S, Cassagnes J, Deblois S, Di Palma M, Dorsay G, Duchossoy L, Durand-Salmon F, Escudier T, Fiorini M, **Franc S**, Gelpi O, Laporte S, Lavallée E, Lethiec F, Meunier JP, Peyret O, Samalin L, Vicaut E; et contributeurs.

Therapie. 2018 Feb;73(1):41-51. doi: 10.1016/j.therap.2017.11.002. Epub 2017 Dec 11.

PMID: 29395302 French. No abstract available.

25. Personalization of a compartmental physiological model for an artificial pancreas through integration of patient's state estimation.

Jallon P, Lachal S, Franco C, Charpentier G, Huneker E, Doron M, **Franc S**, Benhamou PY, Borot S, Guerci B, Hanaire HLN, Jeandidier N, Penfornis A, Renard E, Reznik Y, Schaepelynck P, Simon C.

- Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2017 Jul;2017:1453-1456. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037108.
PMID: 29060152
26. In Vitro and In Vivo Modulation of Alternative Splicing by the Biguanide Metformin.
Laustriat D, Gide J, Barrault L, Chautard E, Benoit C, Auboeuf D, Boland A, Battail C, Artiguenave F, Deleuze JF, Bénit P, Rustin P, **Franc S**, Charpentier G, Furling D, Bassez G, Nissan X, Martinat C, Peschanski M, Baghdoyan S.
Mol Ther Nucleic Acids. 2015 Nov 3;4(11):e262. doi: 10.1038/mtna.2015.35.
PMID: 26528939 **Free PMC article.**
27. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis.
Bonfond A, Yengo L, Le May C, Fumeron F, Marre M, Balkau B, Charpentier G, **Franc S**, Froguel P, Cariou B; DESIR study group.
Diabetologia. 2015 Sep;58(9):2051-5. doi: 10.1007/s00125-015-3659-8. Epub 2015 Jun 7.
PMID: 26049403
28. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study.
Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, Melki V, **Franc S**, Antonakios M, Charpentier G, Hanaire H, Benhamou PY; Diabeloop Consortium; Diabeloop Consortium.
J Diabetes Sci Technol. 2014 Nov;8(6):1177-84. doi: 10.1177/1932296814545668. Epub 2014 Aug 4.
PMID: 25097057 **Free PMC article.** Clinical Trial.
29. Accuracy of a new patch pump based on a microelectromechanical system (MEMS) compared to other commercially available insulin pumps: results of the first in vitro and in vivo studies.
Borot S, **Franc S**, Cristante J, Penfornis A, Benhamou PY, Guerci B, Hanaire H, Renard E, Reznik Y, Simon C, Charpentier G; Diabeloop Study Group.
J Diabetes Sci Technol. 2014 Nov;8(6):1133-41. doi: 10.1177/1932296814543946. Epub 2014 Jul 30.
PMID: 25079676 **Free PMC article.** Clinical Trial.
30. Reimbursement for continuous glucose monitoring: a European view.
Heinemann L, **Franc S**, Phillip M, Battelino T, Ampudia-Blasco FJ, Bolinder J, Diem P, Pickup J, Hans Devries J.
J Diabetes Sci Technol. 2012 Nov 1;6(6):1498-502. doi: 10.1177/193229681200600631.
PMID: 23294797 **Free PMC article.**
31. Fear of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: do patients and diabetologists feel the same way?

- Böhme P, Bertin E, Cosson E, Chevalier N; GEODE group.
Diabetes Metab. 2013 Feb;39(1):63-70. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.006. Epub 2012 Dec 23.
PMID: 23266467
32. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study).
Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, **Franc S**, Schaepelynck-Belicar P, Catargi B, Melki V, Chaillous L, Farret A, Bosson JL, Penfornis A; TeleDiab Study Group.
Diabetes Care. 2011 Mar;34(3):533-9. doi: 10.2337/dc10-1259. Epub 2011 Jan 25.
PMID: 21266648 **Free PMC article.** Clinical Trial.
33. Can postprandial blood glucose excursion be predicted in type 2 diabetes?
Franc S, Dardari D, Peschard C, Riveline JP, Biedzinski M, Boucherie B, Petit C, Requeda E, Mistretta F, Varroud-Vial M, Charpentier G.
Diabetes Care. 2010 Sep;33(9):1913-8. doi: 10.2337/dc10-0115. Epub 2010 Jun 14.
PMID: 20551017 **Free PMC article.**
34. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system.
Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, **Franc S**, Dardari D, Bauwens M, Caudwell V, Ragot S, Bridoux F, Charpentier G, Marechaud R, Hadjadj S.
Nephrol Dial Transplant. 2009 Sep;24(9):2866-71. doi: 10.1093/ndt/gfp181. Epub 2009 Apr 23.
PMID: 19389864
35. Insulin-pump use in everyday practice: data from an exhaustive regional registry in France.
Riveline JP, Jollois FX, Messaoudi N, **Franc S**, Lagarde F, Lormeau B, Charitanski D, Benoit A, Pichard S, Deburge A, Dresco E, Dupuy O, Charpentier G; Groupe Pompe Sud-Francilien.
Diabetes Metab. 2008 Apr;34(2):132-9. doi: 10.1016/j.diabet.2007.10.010. Epub 2008 Mar 5.
PMID: 18289909
36. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs.
Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G.
Cardiovasc Drugs Ther. 2003 Sep-Nov;17(5-6):459-65. doi: 10.1023/b:card.0000015861.26111.ab.

PMID: 15107601

37. Medical cure of plasma cell granuloma of the thyroid associated with Hashimoto's thyroiditis: a case report and review.

Laurent S, Mouthon L, Longchamp E, Roudaire M, **Franc S**, Krivitzky A, Cohen R. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1534-7. doi: 10.1210/jc.2003-031355.

PMID: 15070909 Review.

38. Duclos, M., C. Berne, M. Tschudnovsky, A. Descatoire, J. F. Gautier, M. de Kerdanet, B. Lormeau, J. Trublet, S. Bekka, E. Espagnol, E. Heyman and S. Franc (2019).

"Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur l'activité physique chez les patients avec un Diabète de type 1." Médecine des maladies métaboliques 13 (6): 483-537.