

Pancréas artificiel: où en sommes-nous en 2020?

Pr RÉGIS PIERRE RADERMECKER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1494-7

Le pancréas artificiel (PA) est un système couplant la perfusion automatique d'insuline en fonction de la concentration du glucose enregistrée de manière continue. Il s'adresse, principalement, aux patients diabétiques de type 1. Les nombreux progrès en la matière ont permis d'aboutir à la commercialisation de systèmes de PA dits hybrides. Ceux-ci nécessitent toujours une intervention humaine pour l'annonce de la quantité de glucides ingérés aux différents repas. La fermeture complète de la boucle aboutissant à un système autorégulé est en cours d'évaluation grâce à l'amélioration des algorithmes de prédiction. Cet article fait le point sur l'état d'avancement du PA en 2020.

Artificial pancreas: where are we in 2020?

The artificial pancreas is a system coupling an automatic insulin infusion according to a continuous glucose monitoring. It is mainly intended for type 1 diabetic patients. Many advances in this area have led to the commercialization of so-called hybrid artificial pancreas devices. These devices always require human intervention to announce the amount of carbohydrates ingested at each meal. The complete fully automated system, called closed loop, is being evaluated thanks to the improvement of prediction algorithms. This paper aims to describe the progress of the artificial pancreas in 2020.

INTRODUCTION

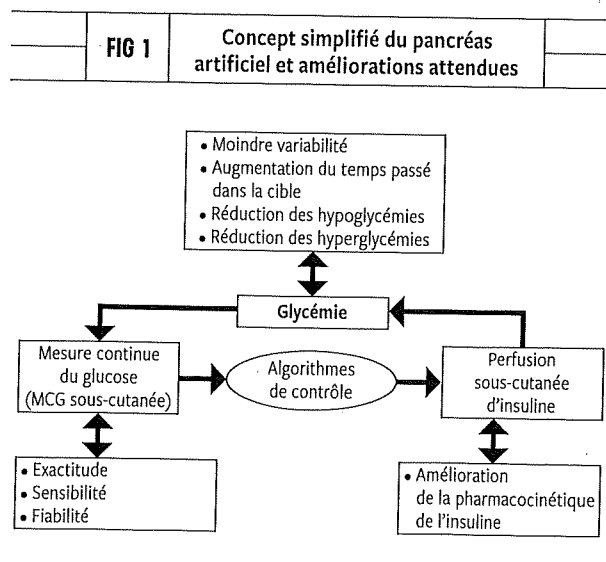
Le pancréas artificiel (PA) est un vieux rêve des diabétologues et, certainement, de certains patients. À défaut d'être en mesure de guérir leur diabète, le PA devrait réduire les contraintes liées à la maladie et améliorer la stabilité glycémique. Déjà dans les années 70, un modèle de PA était évalué en milieu hospitalier, mieux connu notamment sous le nom de Bio-stator.^{1,2} Il s'agit de mettre au point un système qui administrerait de manière autorégulée l'insuline nécessaire aux besoins du patient afin de maintenir une normoglycémie. Pour atteindre cet objectif, il existe deux composantes majeures: une mesure continue du glucose (MCG) et une administration automatique d'insuline. Ce système fonctionnerait idéalement de manière autonome et libérerait le sujet des contraintes fréquentes de contrôles de la glycémie et d'adaptations régulières de ses doses d'insuline, tout en obtenant une cinétique glycémique la moins variable possible. Pour arriver à un résultat cliniquement utilisable, de nombreuses questions ont dû être posées et de nombreuses étapes franchies.

^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, Avenue de l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique, et Liège Université, Bâtiment B35, 4000 Liège, Belgique
regis.radermecker@chuliege.be

La première question est de savoir à quel type de patients pourrait s'adresser le PA. Sur ce point, il semble unanime que les patients diabétiques de type 1 (DT1) paraissent les candidats idéaux. En effet, d'une part, ce sont des patients chez qui la variabilité glycémique est souvent la plus importante et, d'autre part, sur le plan physiopathologique, il s'agit du modèle le plus « pur » puisque le DT1 présente une carence quasi absolue en insuline tandis que la sensibilité à l'insuline est, dans la majorité des cas, conservée. Une autre question essentielle était celle sur les modalités de mesure et d'administration à relier entre elles: une MCG intravasculaire versus sous-cutanée (SC) couplée à une administration continue d'insuline intrapéritonéale versus SC. Sur ce point, la plupart des essais réalisés avec un certain aboutissement concernent la MCG SC couplée à une pompe à perfusion externe SC d'insuline. Cet article a pour but d'aborder brièvement ce dernier concept (modèle SC-SC) à la lumière des résultats actuellement disponibles permettant l'utilisation de tels dispositifs en pratique clinique.

PRINCIPES DU PANCRÉAS ARTIFICIEL

Le PA est un système automatisé qui administre, de manière continue, l'insuline dont a besoin le patient sur la base d'un enregistrement continu de ses concentrations de glucose. Ses deux composantes actuelles sont, donc, une pompe à insuline externe et une technique SC de mesure continue du glucose (figure 1). Afin de pouvoir fonctionner de manière autonome, la mesure continue du glucose doit répondre à de nombreuses



exigences d'exactitude qui ont été décrites dans un précédent article de cette revue.³ Les valeurs devront être communiquées en temps réel avec le plus petit délai possible (appelé *lag time* par les auteurs anglo-saxons: délai entre les variations de la glycémie et celles de la concentration de glucose en SC) afin que la pompe à insuline puisse modifier sa perfusion en conséquence. Un autre délai est rencontré lorsque le système de délivrance de l'insuline intègre les valeurs de MCG. En effet, l'insuline est délivrée dans l'espace sous-cutané, ce qui engendre un délai avant d'être effective. Ces deux délais sont des écueils majeurs à l'obtention d'un système réactif de manière instantanée, permettant d'anticiper les excursions et les chutes glycémiques rapides. C'est la raison pour laquelle le PA doit faire appel à des algorithmes complexes permettant de tenir compte des modifications récentes de la concentration du glucose tout en intégrant un modèle prédictif, appelé *Model Predictive Control*, se basant sur la rapidité de ces modifications. En outre, l'amélioration des propriétés pharmacocinétiques des insulines utilisées dans un PA doit permettre de réduire considérablement le délai entre leur perfusion et leur action hypoglycémiant. Ces différents éléments ont été bien détaillés, déjà en 2011, dans un remarquable article publié par Cobelli et coll.⁴

ÉTAPES NÉCESSAIRES POUR LA RÉALISATION D'UN PANCRÉAS ARTIFICIEL

En 2006, la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) a établi, dans le cadre d'un consortium visant à planifier la mise au point du PA, les différentes étapes nécessaires pour réaliser cette approche thérapeutique innovante.⁵ Ce modèle «étape par étape» me semble le plus approprié pour faire le point sur l'état d'avancement du PA.

Première étape

Cette étape implique l'arrêt de la pompe à insuline lorsque le patient ne répond pas à une alarme de glucose bas. Dans ce cas de figure, le capteur de glucose communique une information de glucose bas (arbitrairement choisie par les soignants et le patient), déclenchant une alarme pour en informer l'utilisateur. S'il ne répond pas à l'alarme, le système arrête toute distribution d'insuline durant un certain temps. La remise en route automatique de la perfusion d'insuline aurait lieu lorsque les mesures du capteur indiquent que le patient est sorti de cette zone à risque d'hypoglycémie (toujours fixée arbitrairement, de commun accord entre soignant et soigné). Ce mécanisme de sécurité aiderait l'utilisateur à ne plus recevoir d'insuline en cas d'hypoglycémie, ce qui contribuerait à prévenir l'aggravation de la situation et donc le risque d'hypoglycémie sévère. La première pompe à insuline avec MCG et mécanisme d'arrêt automatique de l'administration d'insuline en cas d'atteinte d'une valeur basse de concentration en glucose qui est arrivée sur le marché fut la pompe Paradigm Veo de MiniMed.

Deuxième étape

Cette deuxième étape minimise encore davantage le risque hypoglycémique. Il s'agit d'avertir le patient non plus quand celui-ci présente une concentration de glucose basse mais

quand la chute glycémique est telle qu'une hypoglycémie est plus que probable dans les minutes qui suivent si aucune action n'est entreprise. Dans ce cas, le système réduit ou arrête l'administration d'insuline en fonction des informations reçues et du seuil d'hypoglycémie fixé antérieurement par l'utilisateur faisant appel à des algorithmes prédictifs. Il s'agit ici d'une anticipation de l'hypoglycémie permettant au dispositif de moduler à la baisse, voire d'interrompre, temporairement la perfusion d'insuline et, ainsi, prévenir l'hypoglycémie. La première pompe à insuline avec MCG et mécanisme d'arrêt automatique de l'administration d'insuline en cas de prédiction d'atteinte d'une valeur basse de concentration en glucose qui est arrivée sur le marché fut la pompe MiniMed 640G et faisait appel à la technologie prédictive SmartGuard.

Troisième étape

Cette étape ajoute à la précédente la capacité d'adapter la perfusion d'insuline en cas d'excursions glycémiques vers des valeurs élevées. Dans ce cas, lorsque le capteur détecte une glycémie supérieure à un seuil d'hyperglycémie prédéfini, le dispositif module une quantité d'insuline corrective qui est un calcul individualisé par l'algorithme correcteur.

Quatrième étape

Cette étape est ce que l'on appelle le PA hybride. Cette approche consiste en une adaptation continue de la perfusion d'insuline tant à la hausse qu'à la baisse (voire à l'interruption momentanée) en fonction de la cinétique de la concentration du glucose. Néanmoins, l'intervention humaine reste nécessaire pour l'annonce du repas et le calcul des glucides compris dans ce dernier. Le premier système hybride en boucle fermée arrivé sur le marché européen fut le dispositif 670G de MiniMed.⁶ Il adapte en permanence les besoins de base du patient par l'intermédiaire de microbolus. Le système Tandem est un autre dispositif pouvant fonctionner selon la modalité dite Basal-IQ (diminution et/ou arrêt momentané de la perfusion d'insuline) ou Control-IQ (adaptation de la perfusion d'insuline à la hausse en cas d'excursions glycémiques et diminution et/ou arrêt en cas de risque d'hypoglycémie). Ce système ne nécessite plus de calibrages (introduction d'une valeur de glycémie capillaire dans le dispositif) contrairement au système 670G. L'utilisation d'une telle boucle de régulation comparée à des patients utilisant une MCG et une pompe non reliées entre elles (système non fermé, appelé *Sensor Augmented Pump* (SAP)) montre des résultats plus qu'encourageants en termes de stabilité glycémique.⁷ En outre, le tout nouveau système MiniMed 780G vient d'obtenir le marquage CE et permet d'ajuster, aussi bien à la hausse qu'à la baisse, la perfusion basale d'insuline, tout en offrant la possibilité de réaliser automatiquement des bolus correcteurs.

Cinquième étape

Cette cinquième étape consiste en une adaptation permanente de la perfusion d'insuline, sans avoir recours à l'intervention humaine pour annoncer les repas. Le bolus manuel au moment des repas ne sera, dès lors, plus nécessaire et la boucle sera entièrement fermée (*closed loop* pour les Anglo-Saxons).⁸ Le patient commencerait simplement à manger son

repas et le dispositif modulerait la perfusion de l'insuline en fonction des informations fournies par le capteur. Le patient pourrait continuer à vivre sans avoir à faire de tests et à calculer les glucides comme le font actuellement les personnes diabétiques, ce qui d'ailleurs peut représenter un frein dans la sélection des patients (habilités à compter les glucides). Certains essais ont comparé ce type de PA au système hybride avec des résultats prometteurs.⁹

Sixième étape

Il s'agirait d'un véritable système de PA qui serait un système multihormone entièrement automatisé en boucle fermée. À ce stade, nous disposerions de toute la technologie précédente, mais aussi d'une approche bihormonale (insuline et glucagon) utilisée pour traiter et prévenir automatiquement les épisodes d'hypoglycémie. Différents freins existent actuellement pour cette étape, notamment le besoin de glucagon soluble ainsi qu'une pompe à double chambre.¹⁰

PERSPECTIVES ET LIMITES DU PANCRÉAS ARTIFICIEL

Force est de constater qu'à la lumière des étapes décrites par le JDRF, la mise au point du PA est en bonne voie puisque certaines de ces étapes sont accessibles dans certains pays et moyennant certains critères. À ce titre, il est intéressant d'analyser l'article du *British Medical Journal*, issu d'une revue systématique des études publiées ayant utilisé un modèle de PA. On peut en retenir que l'insulinothérapie automatisée améliore le temps passé dans la cible glycémique entre 70 et 180 mg/dl (3,9 et 10,0 mmol/l) de 9,62% (intervalle de confiance à 95% (IC 95%): 7,54-11,70) sur 24 heures et de 15,15% (IC95%: 12,21-8,09) lorsque le dispositif n'est utilisé qu'en période nocturne. Le temps passé au-dessus de 180 mg/dl est réduit de 8,50% (IC 95%: 5,90-11,14) et au-dessous de 70 mg/dl réduit de 1,49% (IC 95%: 1,11-1,86). Bien que la moyenne glycémique ne soit que modestement diminuée de 8,7 mg/dl (0,5 mmol/l) (IC 95%: 5,5-12), le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) l'est de 0,26% (IC 95%: 0,13-0,38) alors que la plupart des groupes contrôles concernent déjà des modalités de traitement par pompe à insuline et par capteur de glucose mais non reliés (appelées *sensor augmented pump* par les Anglo-Saxons).¹¹

Les perspectives laissent entrevoir la possibilité d'utiliser prochainement une boucle totalement fermée en mode autonome plutôt qu'un modèle de PA hybride dans lequel l'intervention humaine reste nécessaire, notamment pour l'annonce des repas.

Par ailleurs, le concept de PA bihormonal contenant à la fois de l'insuline, mais aussi du glucagon, comme décrit dans l'étape 6, semble séduisant. Néanmoins, les contraintes d'un double système de perfusion plus encombrant, la nécessité de changer quotidiennement le réservoir de glucagon peu stable en solution à température ambiante ainsi que l'innocuité inconnue de la perfusion de glucagon de façon prolongée sont à mettre en balance avec les bénéfices obtenus sur le contrôle glycémique et la réduction potentielle du risque d'hypoglycémie sévère par rapport à la seule perfusion d'insuline.¹⁰

Bien que les progrès techniques, les évidences, la fiabilité des dispositifs, leur miniaturisation, la performance des algorithmes ne cessent de s'améliorer, il ne faut certainement pas oublier que le PA ne concernera qu'une infime partie des DT1, tant en raison des critères de sélection stricts que sur le plan des capacités à vivre et gérer un dispositif porté en continu.

Une des limites majeures au développement du PA est, évidemment, le coût important que représente la mise au point de tels systèmes. Ils devront, également, démontrer des rapports coût-efficacité favorables si l'on veut espérer obtenir le remboursement de telles techniques par les autorités de santé.

CONCLUSION

Le PA est un vieux rêve qui semble devenir réalité. Les progrès en la matière ont été certainement plus lents que ce qui avait été anticipé, mais on note, à présent, qu'ils ont été considérables ces dernières années. Le PA hybride est maintenant accessible dans certains pays. Il doit répondre à des critères stricts de sélection et n'est pas le remède miracle pour soigner le DT1. L'investissement du patient et des équipes multidisciplinaires reste la clé de voûte d'une utilisation optimale de ce type de dispositif qui doit rester un traitement spécifique et pointu du DT1. Il ne faut pas oublier que la grande majorité des DT1 ne sera pas bénéficiaire d'un tel traitement. Néanmoins, les services de pointe en matière de traitement du DT1 se doivent de suivre ces remarquables évolutions.

Conflit d'intérêts: Régis Pierre Radermecker n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. L'intégralité des honoraires qu'il a pu recevoir de l'industrie est accessible sur le site internet www.betransparent.be. Ceux-ci ne concernent en aucun cas la thématique du pancréas artificiel.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Certains modèles de pancréas artificiel sont actuellement disponibles en Europe. Ils concernent seulement la modalité hybride, c'est-à-dire que l'intervention humaine est toujours nécessaire, notamment pour l'annonce des repas et de leur quantité de glucides
- Actuellement, cette technique ne concerne qu'une « niche » de patients rigoureusement sélectionnés par des équipes expertes dans le domaine, vu la complexité du dispositif à mettre en place, principalement en termes d'éducation diabétologique donnée par l'équipe mais aussi en termes de capacités d'apprentissage par le patient

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les articles sélectionnés pour cet article de synthèse sont ceux qui ont semblé les plus pertinents à l'auteur. Les termes anglo-saxons utilisés dans la base de données MEDLINE ont été: *diabetes et/ou continuous glucosé monitoring et/ou trial et/ou review et/ou artificial pancreas*

- 1 Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, et al. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1974;23:389-96.
- 2 Pfeiffer EF, Thum C, Clemens AH. The artificial beta cell- a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Horm Metab Res* 1974;6:339-42.
- 3 *Radermecker RP. Mesure continue du glucose dans la prise en charge du diabète : état des lieux et perspectives. *Rev Med Suisse* 2019;15:1444-7.
- 4 **Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011;60:2672-82.
- 5 Kowalski A, Lum JW. Juvenile diabetes research foundation artificial pancreas consortium update. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1224-6.
- 6 Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes* 2019;37:94-5.
- 7 *Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707-17.
- 8 Lai RA, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B. Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocr Rev* 2019;40:1521-46.
- 9 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;392:1321-9.
- 10 Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and imitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med* 2018;35:450-9.
- 11 **Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1310.

* à lire

** à lire absolument