

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 55

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Mention Endocrinologie, Diabétologie
et Nutrition

PAR

MAKUETE NOTEMI Léonie
Née le 16/09/1988 au Cameroun

**Etude de vraie vie du traitement par pompe à insuline couplée
au capteur de mesure continue du glucose avec algorithme de
contrôle prédictif de l'hypoglycémie (640G Minimed) chez le
patient diabétique de type I**

Président et directeur de thèse : Professeur Laurence KESSLER

Membres du jury de thèse : Professeur Julien POTTECHER

Dr TALHA Samy (MCU-PH)

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition FEVRIER 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** : M. DENÈKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILLA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** : M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires** : (1976-1993) M. DORNER Marc
- (1993-1998) M. MANTZ Jean-Marie
- (1998-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- M. VICENTE Gilbert
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. STEIGMANN Geoffroy
- **Responsable Administratif** :



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MINDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Samah Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	MRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Ghislain P0101	MRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.02 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRE Emmanuel P0002	RPS CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) • Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0001	MRP0 MCS	• Pôle Tête et Cou-CETO • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0023 / P0219	MRP0 CS	• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	MRP0 MCS	• Pôle MRNED • Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
SACHELLIER Philippe P0004	RPS CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Serv. de chirurgie générale, Hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Samah P0005	MRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil • Institut d'Histologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	MRP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil • Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	MRP0 MCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEALJELIX Rémy P0008	MRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités complémentaires • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
SECMEUR François P0009	MRP0 MCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERRA Pascale P0192	MRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes - Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPS CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume P0178	MRP0 MCS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBALET Pascal P0014	RPS CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP • Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0015	MRP0 MCS	• Pôle de Gériatrie • Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	MRP0 MCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0009 / P0215	MRP0 MCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0011	MRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	MRP0 MCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / BMO • Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURDIN Fabrice P0022	MRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETO • Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0023	MRP0 MCS	• Pôle des Pathologies digestives, Hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0024	MRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CALLARD-CHLMANN Sophie P0171	MRP0 MCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / BMO • Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P027	MRP5 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKPE Nath P029	MRP0 CS	+ Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M011 / P0172	MRP0 NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLÉUX Anne P028	MRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPOT Anne P030	MRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HF	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Françoise P041	MRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytopathologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P044	MRP0 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membres supérieur / HF	42.01 Anatomie (option clinique: orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	MRP0 NCS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M010 / P028	MRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HF	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P040	MRP0 CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAUX Frédéric P048	RP0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P057	MRP0 CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - ANS / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P049	RP0 CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HF	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DESELLE Philippe P010	RP0 NCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P054	MRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
ENLINGER Mathieu P0188	MRP0 NCS	+ Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HF	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P026	MRP0 NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sylvie P0179	MRP0 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp.Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFS-KREMER Samira P030	MRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Épidémiologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAYOT François P016	MRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie digestive, hépatique et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HF	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P003	MRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P028	MRP0 NCS	+ Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie / ICAMS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P014	NCS	+ IRAT - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Abhin P067	RP0 CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P021	MRP0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P065	MRP0 NCS	+ Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMC - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	53.52 Ophtalmologie
GENY Bernard P024	MRP0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P020	MRP0 NCS	+ Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
QUICHEL Philippe P065	MRP0 CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard P028	MRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HF	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie P067	MRP0 CS	+ Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	48.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P048	MRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P027	MRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0172	RP0 NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M014 / P028	MRP0 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P027	MRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
SUPERALE Alessio P0194	MRP0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICAMS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETT Marie-Eve P018	RP0 CS	+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Côténoisau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoit P016	MRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0179	MRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL-MUREL Laurence P021	MRP0 NCS	+ Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P051	RP0 CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CB*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence N004	NRP6 NCE	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie M6-BHC	34.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Roman N005	NRP6 NCE	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel N005	NRP6 NCE	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anna-Sophie N007	NRP6 CB	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphanie Assés / P0114	NRP6 CB	• Pôle d'Imagerie • Service Imagerie II - Neuroradio Ostéocartilagine - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre N0115	NRP6 CB	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie-IVHP)	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel N020	RPE NCE	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service Chimiotopie / ICANS	47.03 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGO Laurence N021	NRP6 CB	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes, Addictologie (Option : Addictologie)
LEND Hervé N020	NRP6 NCE	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent N021	RPE CB	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anna M0102 / P0217	NRP6 NCE	• Pôle d'activités médico-chirurgicales cardiovasculaires • Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie N0130	NRP6 NCE	• Pôle d'Imagerie • Institut d'Anatomie normale / Faculté de Médecine • Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéocartilagineuse et Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESBINGER Jean-Marc N0	RPE CB	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	52.00 Sciences Biologiques de Pharmazie
LIPSNER Dan N033	NRP6 NCE	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe N034	RPE NCE	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie de la Main - EOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALDUF Gabriel N035	NRP6 NCE	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'Onco-hématologie / ICANS	47.02 Cancérologie / Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Marc N036	NRP6 NCE	• Pôle de Biologie • Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGEMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry N038	NRP6 NCE	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline N039	NRP6 NCE	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie - Addictologie
Mme MATHÉLIN Corine N041	NRP6 CB	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Unité de Sérologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique - Gynécologie Médicale
MAUVIELL Laurent N042	NRP6 CB	• Pôle d'Onco-Hématologie • Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie / Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe N043	NRP6 CB	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier N022	NRP6 NCE	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Médecine médiale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel N044	RPE CB	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alan M000 / P0222	NRP6 NCE	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas N045	NRP6 NCE	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biométries et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZMANI Farhat P0106	NRP6 CB	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent N047	NRP6 CB	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire - EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier N048	NRP6 NCE	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno N049	NRP6 CB	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier N011	RPE NCE	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil • Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izidja Jacques N012	NRP6 CB	• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NDEL Georges N014	NRP6 NCE	• Pôle d'Imagerie • Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric N0111 / P0218	NRP6 NCE	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HF	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael N011	NRP6 NCE	• Pôle d'Imagerie • Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick N0115	RPE CB	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anna N024	NRP6 NCE	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme FAILLARD Catherine N0180	NRP6 CB	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELLACCIA Thierry N025	NRP6 NCE	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR • Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CB*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme FERRETTA Sylvain P0117	MRP0 NCS	+ Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
FESSAUX Patrick P0118	MRP0 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CCo	+ ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0208	MRP0 NCS	+ ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	MRP0 CS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepeyre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	MRP0 NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	MRP0 CS	+ Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepeyre	49.02 Neurochirurgie
PI RAUL Jean-Sébastien P0125	MRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	48.03 Médecine Légale et droit de la santé
REMUÑO Jean-Marc P0126	MRP0 NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
PI RICO Roméo P0127	MRP0 NCS	+ Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	MRP0 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Sami M0011 / P0224	MRP0 NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNAUD Sylvie P0196	MRP0 NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepeyre	54.01 Pédiatrie
ROUL Ghislain P0129	MRP0 NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	MRP0 CS	+ Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie moléculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0112	MRP0 NCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SALER Anouk P0183	MRP0 NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / BMD - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SALLEAU Erik-André P0194	MRP0 NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSENE Christian P0143	RP0 CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	MRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / BMD - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLLARD Caroline P0225	MRP0 NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	MRP0 CS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre anti-jonction - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepeyre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	MRP0 CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	MRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - GETD - Serv. d'Otite-méno-aryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-aryngologie
SERFATY Laurence P0187	MRP0 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie - Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILA Jean P0146	MRP0 NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeyre	53.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0195	MRP0 CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0153	MRP0 NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0152	MRP0 CS	+ Pôle Tête et Cou - GETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre	49.01 Neurologie
VELLIZI François P0193	MRP0 CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie I - Imagerie vasculaire, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0198	MRP0 NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Section 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, écosocio de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	MRP0 NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	MRP0 CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphanie P0159	MRP0 NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	MRP0 CS	+ Pôle de Génétique - Serv. de soins de suite et réadaptation génétiques/HC Rubensau	51.01 Option : Génétique et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	MRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / BMD - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	55.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations hépatogènes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HJ	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P001	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	43.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM : Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Capi : Chef de service par intérim CSa : Chef de service proviseur (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef d'unité de service) Dir : Directeur

(1) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017

(5) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (6) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017

(6) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	45.05 Médecine palliative
HABERSETZER Françoise	CE	• Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Tou		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

nom			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGW Ahmad M0301		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01: Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02: Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03: Pharmacologie fondamentale - pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BAWCALANA Valérie M0306		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04: Génétique (option biologique)
BLONDET Cécile M0301		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01: Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Christe M0302		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01: Biochimie et Biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0349		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS ; - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02: Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BOND Caroline M0126		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01: Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03: Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02: Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02: Neurochirurgie
CERAILLE Jocelyne M0512		• Pôle de Biologie - Département de Biologie Structurale Intégrative / IGBMC	47.02: Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CERRIER Thomas M0126		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03: Immunologie (option biologique)
CHOCQUET Philippe M0014		• Pôle d'imagerie - UFR237 - Imagerie Prédictive / HP	43.01: Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimation médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02: Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0129		• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/PHC	51.04: Option : Médecine vasculaire
DAJ-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01: Biochimie et biologie moléculaire
DELORME Jean-Baptiste M0136		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.03: Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04: Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véronique M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01: Neurologie
COLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01: Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Inna M0308		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02: Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0204		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03: Médecine Légale et droit de la santé
FELTER Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXIS / Hôpital de Hautepierre	46.04: Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILIBETTI David M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / FTM HUS et - Faculté	45.02: Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02: Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01: Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03: Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0110		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / FTM HUS et Faculté	45.01: Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0020		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03: Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03: Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01: Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0023		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01: Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04: Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0026		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01: Biochimie et biologie moléculaire
KÖCH Guillaume M0128		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01: Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINE Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Céroneau	49.05: Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01: Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02: Histologie, Embryologie et Cytopathologie (option biologique)
LAVALIX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03: Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LEHORMAND Céline M010		+ Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEHERITTE Benoît M0118		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUET Laurent M0047		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTHER M0048	CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / CMCO Schiltigheim	54.06 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0056		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0071		+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/NHC	48.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0004		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0130		+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0068		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0009		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RICH Marianne M0141		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (d. AZ) M0060		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0108		+ Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0006		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEDECKER Sophie M0122		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0064		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SCLIS Margane M0124		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SRODET Christelle M0008		+ Pôle de Médecine Interne: Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emille M0142		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0005		+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		+ Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0126		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie Biologique
Mme VELLARD Odile M0078		+ Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0016		+ Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Anne ep. MARCANTONI M0116		+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		+ Pôle de Pathologie Biologique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian René

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICJEE-UMR 7357 - Equipe MIS / Faculté de Médecine	89	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianne M302	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M304	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne	M310	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M309	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HED Philippe	M306	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabrice	M307	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M316	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2018)
Dr SANSEIME Anne-Eliathir		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M300	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M306	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M307	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M308	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanna	M309	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et (Hématologie) - Service d'Oncologie Médicale / ICANG
Mme Drs GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Drs LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussière (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs LICHTELAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMQD de Schiltigheim
Mme Drs MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Drs PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLI Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le fait d'homme» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs RONCE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique / Hôpital de Hautepierre
Mme Drs RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Drs WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINCET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUICX Essalbeth (Pneumologie)
- pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANON Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANON Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCHE Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc : CNU-31 - IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / reconusé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter O.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pr RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et Traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.10
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LENSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie humaine) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et Biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGRY Fabrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.15
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARX Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSIER Jean (Pédiatrie) / 01.09.87
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSTEIN Claude (Pédiopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CANTREAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Biochimie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOISSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	DUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	FASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Janisledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINDOUBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAUL Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.19	PINSET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.06	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.88
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.82
DOFFOEL Michel (Gastro-entérologie) / 01.09.17	RÜMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés. Chir.) / 01.09.13	SAUDEUR Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.94
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.82	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHMIDT Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINDER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRÜCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation néonatale) / 01.09.16	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.08	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.08
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
HALER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.88
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.09.17	VALTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.84	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTEZ Amaud (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.09.98	WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.12
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.95
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.86

Légende des adresses :

FAU : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.31.20 - Fax : 03.88.85.38.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.88
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmelsch - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Esau* : 15, rue Dornach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical - 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.82.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main - 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Gruff emsaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace - 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67003 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.35.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 1, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

URJC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UCECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Causes d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISSES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER.**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Laurence KESSLER, Directrice et Présidente de thèse,

Je vous remercie profondément de m'avoir encadrée, soutenue pour l'élaboration de cette thèse et de m'avoir transmis votre grande passion pour la diabétologie. Votre expérience et votre rigueur m'ont permis de m'améliorer. J'ai été heureuse de travailler à vos côtés. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Julien POTTECHER

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et d'y apporter votre expertise, j'espère qu'il sera digne de votre intérêt. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur TALHA Samy,

Merci de me faire l'honneur d'évaluer mon travail de thèse en y apportant votre regard et votre expérience. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et mon profond respect.

Je tiens sincèrement à remercier toutes les personnes qui ont participé à cette étude : Dr Laurent MEYER, Dr Dominique PARIS, Mme Fatema FALL MOSTAINE, Mme Lamia AMOURA. Votre aide a été précieuse pour l'élaboration de ce travail.

A l'ensemble des médecins que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon cursus et qui m'ont fait part de leur expérience avec bienveillance : Pr Nathalie JEANDIDIER, Pr Alain PRADIGNAC, Pr Bernard GOICHOT, Dr Olivier SCHNEEGANS, Dr François MOREAU, Dr Elsa FASCIGLIONE, Dr Françoise ORTEGA, Dr Thibault BAHOUAGNE, Dr Marion MUNCH. J'ai eu beaucoup de chance d'apprendre à vos côtés.

Aux Docteurs Agnès SMAGALA, Hafida GURY, Niculina RACOLTA, Sarah MANSOUR, Clothilde WAGNER, Rudy CAILLET et Mélanie BARTHELEMY, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe de diabétologie de Colmar, Merci pour votre accueil si chaleureux. Vous m'avez beaucoup appris pendant mon stage d'internat dans votre service. J'ai aimé travailler à vos côtés.

Merci à l'ensemble des équipes paramédicales qui m'ont aidé durant tout mon internat.

A mes co-internes d'endocrino : Sarah, Luc, Joy, Ninon, Grégoire, Pauline, Sophia, Guillaume, Cédric. Merci pour ces semestres passés ensemble. Je suis heureuse de vous compter parmi mes futures collègues.

Mention particulière à Clémentine : je n'aurai pas souhaité avoir une autre co-interne que toi pour cette première année d'internat. Nous avons découvert ensemble cette belle spécialité. Je te remercie sincèrement pour ta sympathie et ta gentillesse. Je suis heureuse de te compter parmi mes amies.

A mes anciens co-internes : Marine, Rebecca, Bastien, Adrien, Mathilde, Youssef. Merci pour ces semestres passés ensemble. J'ai aimé travailler avec vous.

A Julie, Clara, Ozanne, Enrika : Merci pour votre soutien et votre aide tout au long de ce semestre.

A Mireille, Rosine, Guy, Fanie : Merci pour votre gentillesse, votre soutien et ces bons moments passés ensemble.

Un grand merci à ma Famille avec une mention spéciale pour ma tante **Marie-Thérèse**, ma marraine **Jeanne-Françoise**.

Une pensée toute particulière pour mes grand-mères **Marguerite et Lydie**, grand-père **Jacob** qui me manquent et seraient particulièrement fiers aujourd'hui.

A mes sœurs et frères : Hereil LONTSI, Belkine MAPA, Léonce FOPA, Leslie KENNE

Les études médicales sont longues mais avec vous je n'ai pas vu le temps passé. Vous avez toujours cru en moi. Merci pour votre soutien, affection, encouragements permanents qui ont permis l'aboutissement de ce travail qui est aussi le vôtre. Je ne pourrai pas avoir de meilleurs frères et sœurs que vous.

A mon père Moïse NOTEMI et ma mère Elise YEMDZO :

Merci d'avoir fait de vos enfants votre priorité. Merci de m'avoir tout soutenu, d'avoir toujours répondu à mon appel. Votre amour inconditionnel et votre confiance en moi m'ont permis de surmonter tous les moments difficiles et de repousser sans cesse mes limites. J'espère que vous trouverez une profonde satisfaction dans ce travail.

A Christian : pour ta gentillesse, ton affection, ta disponibilité. Tu as toujours été à mes côtés durant ces études médicales et m'a accompagné quotidiennement tout au long de l'élaboration de ce travail de thèse. Merci pour ces moments merveilleux que nous passons ensemble. Je souhaite de tout cœur que l'avenir nous permette de réaliser nos projets toujours dans cette ambiance heureuse et chaleureuse.

A Liam, mon bébé : Merci tout simplement d'exister. Ton sourire est mon rayon de soleil. Te voir grandir est une réelle bénédiction. Tu me donnes la force de surmonter chaque étape de la vie. Je te promets d'être toujours à tes côtés aussi longtemps que la vie me le permettra, pour t'épauler afin que tu gardes toujours ce beau sourire. Je t'aime mon ange.

ABREVIATIONS

ASG	Autosurveillance glycémique capillaire
ADA	American Diabetes Association
BFH	Boucle fermée hybride
DT1	Diabétique de type 1
DT2	Diabétique de type 2
EASD	European Association for the Study of Diabetes
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
MARD	Mean Absolute Relative Difference
MCG	Mesure Continue du Glucose
MDI	Multi-injections d'insuline
SFD	Société Francophone du Diabète
TAR	Time Above Range
TBR	Time Below Range
TIR	Time In Range

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	12
REMERCIEMENTS	13
ABREVIATIONS	16
TABLE DES MATIERES	17
TABLE DES FIGURES	19
TABLE DES TABLEAUX	19
I. INTRODUCTION : CONTEXTE DE L'ETUDE	20
1. Généralités sur le diabète de type 1	21
1.1. Données épidémiologiques : progression de l'incidence du diabète de type 1 .	21
1.2. Retentissement clinique de la maladie	21
a) Espérance de vie et complications chroniques diabétiques.....	21
b) Aspect socio-économique	23
1.3. Equilibre glycémique au long cours dans le diabète de type 1 : un défi majeur constant	24
2. Insulinothérapie et technologies innovantes	25
2.1. Les stylos connectés	25
2.2. Les systèmes automatisés de délivrance de l'insuline	27
a) Le système Minimed 640G	29
b) Système de boucle semi-fermée ou boucle fermée hybride.....	31
c) La pompe double hormonale insuline-glucagon.....	34
2.3. Les capteurs de mesure continue du glucose interstitiel	36
2.4. Télésurveillance	42
3. Recommandations ADA-SFD 2021 sur le traitement du diabète de type 1	44

4. Justification de l'étude : qu'en est-il de l'efficacité en vie réelle du système de délivrance partiellement automatisée de l'insuline basale avec algorithme de contrôle prédictif de l'hypoglycémie : système Minimed 640G ?	46
II. ETUDE DE VRAIE VIE DU TRAITEMENT PAR POMPE A INSULINE COUPLEE AU CAPTEUR DE MESURE CONTINUE DU GLUCOSE AVEC ALGORITHME DE CONTROLE PREDICTIF DE L'HYPOGLYCEMIE (640G MINIMED) CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE I.....	48
III. DISCUSSION GENERALE	68
IV. CONCLUSION.....	74
BIBLIOGRAPHIE GENERALE.....	80

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Différents systèmes de stylos connectés.....	27
Figure 2: Système Minimed™ 640G	30
Figure 3: Schéma illustrant les deux types de boucles fermées hybrides.	32
Figure 4: Profils de glucose interstitiel de trois patients fictifs dont l'HbA1c est identique, mesurée à 7%.	37
Figure 5: Choix de régimes d'insuline chez les personnes atteintes de diabète de type 1.	45

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux systèmes ayant la fonction d'arrêt prédictif de délivrance de l'insuline à l'hypoglycémie disponibles en France.....	28
Tableau 2: Principaux systèmes de boucles fermées hybrides disponibles en France.	33
Tableau 3: Principaux dispositifs de mesure continue du glucose qui fonctionnent indépendamment.....	40
Tableau 4: Principaux dispositifs de mesure continue du glucose qui sont couplés à une pompe externe à insuline.....	41

I. INTRODUCTION : CONTEXTE DE L'ETUDE

1. Généralités sur le diabète de type 1

1.1. Données épidémiologiques : progression de l'incidence du diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans qui se traduit par une carence insulinaire majeure.

Depuis le 20^{-ème} siècle, l'incidence du diabète de type 1 est croissante. A l'échelle mondiale, 1,1 million d'enfants et d'adolescents âgés de moins de 20 ans vivent avec le diabète de type 1 et environ 128 000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an dont un quart réside en zone européenne (1). En France, on observe une augmentation de 3 à 4 % de nouveaux cas par an, avec un diagnostic de plus en plus précoce, chez l'enfant de moins de 5 ans (2,3).

Selon les données de santé publique France de 2020, 3,5 millions de personnes vivent avec le diabète en France dont 6% ont un diabète de type 1 (4).

Il existe des disparités géographiques à l'échelle nationale. On observe une incidence élevée en Martinique, Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur et une incidence faible en Guyane, en Guadeloupe, La Réunion, les Pays de la Loire, en Normandie et en Nouvelle-Aquitaine (3).

A l'heure actuelle, les étiologies expliquant cette évolution ne sont pas clairement définies. Parmi les différentes hypothèses avancées dans la majoration de l'incidence du diabète de type 1, on retrouve l'implication de certains facteurs non spécifiques tels que : les aspects génétiques et épigénétiques, les expositions environnementales, l'hygiène alimentaire du nourrisson et de l'adulte, l'âge maternel, la carence en vitamine D, l'exposition en bas âge à des virus impliqués dans l'inflammation des îlots de Langerhans (par exemple, les entérovirus) et la diminution de la diversité du microbiome intestinal (5).

1.2. Retentissement clinique de la maladie

a) Espérance de vie et complications chroniques diabétiques

Les récents progrès technologiques ont révolutionné la prise en charge du diabète de type 1, permettant de réduire la mortalité toute cause et celle associée à l'atteinte cardiovasculaire (6,7). Cependant, le diabète de type 1 reste encore associé à une altération significative de la

qualité de vie des patients notamment par le poids des complications aiguës ou vasculaires chroniques qu'il engendre.

A l'échelle mondiale, le diabète figure encore parmi les 10 premières causes de décès (1). L'espérance de vie est réduite de 12 ans en moyenne chez les personnes DT1 comparativement à la population générale (8). Par ailleurs, il existe une surmortalité cardiovasculaire résiduelle chez le patient DT1 indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires et d'un équilibre glycémique satisfaisant (9).

Les complications aiguës (épisodes d'acido-cétose diabétiques et hypoglycémies sévères mettant en jeu le pronostic vital) demeurent l'une des premières causes de décès dans la première décennie après la découverte de la maladie et la mortalité est deux fois plus élevée comparativement aux sujets de même âge et de même sexe (10,11). Ce risque est plus élevé en cas d'hospitalisation pour un événement aigu. Selon les données de santé publique en 2020, on observe une hausse légère des complications chroniques diabétiques qui demeurent plus fréquentes chez les hommes. Cette hausse des complications chroniques pourrait s'expliquer par un dépistage plus fréquent (7).

Au point de vue des complications microvasculaires, on retrouve :

- la rétinopathie diabétique qui demeure la première cause de cécité chez les personnes de moins de 60 ans dans les pays développés. Elle est présente chez environ un tiers des patients atteints de diabète avec une fréquence plus élevée dans le diabète de type 1 (12).
- La neuropathie diabétique concerne 5 % des patients diabétiques de type 1 (13).
- La néphropathie diabétique est présente chez environ un tiers des patients diabétiques.

Au plan des complications macrovasculaires, on distingue :

- la cardiopathie ischémique est une cause majeure de morbi-mortalité dans le diabète de type 1. Elle est responsable à 40% de la diminution de l'espérance de vie du patient DT1 (8).
- Les artériopathies en lien avec la maladie athéromateuse.

- La plaie de pied diabétique : conséquence de la neuropathie diabétique et/ou artériopathie présente chez environ 25 % de patients diabétiques. 50% des amputations non traumatiques sont d'origine diabétique (14).

b) Aspect socio-économique

Le diabète est une maladie chronique qui affecte tous les âges de la population. La prise en charge a un impact médico-économique majeur.

Le coût de la prise en charge du diabète en Europe est estimé à 19,6% des dépenses mondiales (15). Selon les données 2019 de l'assurance maladie en France, sur les 167 milliards d'euros de dépenses annuelles tous régimes confondus, 5,1% (soit 8 580 millions d'euros) sont attribués à la prise en charge du diabète : dont 84% représente les dépenses pour les soins de villes, 10% pour les dépenses hospitalières et 6% pour les prestations en espèces (indemnités journalières maladie, arrêt de travail/maladie professionnelle, maternité et invalidité) (16).

Dans l'enquête réalisée en Allemagne, en France et au Royaume-Uni par Willis et al. chez 1848 patients diabétiques insulino-traités, le nombre moyen de visites aux urgences et d'hospitalisations par patient et par période de 12 mois était respectivement de 0,65 et 0,47 ; 10 % des patients avaient pris des jours d'arrêt de travail en raison d'une hypoglycémie au cours des 12 mois précédents (17).

Par ailleurs, la crainte de la survenue d'une hypoglycémie est une préoccupation majeure pour les patients sous insulinothérapie et elle contribue à l'altération importante de la qualité de vie. Au-delà de leurs conséquences médicales de type neurologique ou traumatique, les hypoglycémies ont un impact médico-économique significatif. La fréquence et le coût des hypoglycémies sévères sont sous-évalués en raison des difficultés de traçabilité dans les registres et dossiers médicaux.

Chez 2229 patients diabétiques ayant participé à l'étude multicentrique rétrospective de Giorda et al., l'hypoglycémie a entraîné la perte de 58 jours de travail par 100 personnes-années pour le patient ou un membre de sa famille dans le cas du diabète de type 1, et 19 jours dans le diabète de type 2. La dépense annuelle totale associée aux hypoglycémies était estimée à 107 millions d'euros (18).

En France, l'étude HYPO.15 nationale multicentrique prospective de Chevalier et al. réalisée sur une période de 18 mois a évaluée les coûts directs des hypoglycémies diabétiques gérées par le SAMU : 2031 hypoglycémies sévères par an ont été prises en charge par 9 centres dont 15 % ont bénéficié d'une hospitalisation soit environ 20 433 hypoglycémies sévères par an estimées au niveau national. Le coût moyen du parcours de soins était évalué à 2341 € par épisode, soit un coût total annuel de 47,8 millions d'euros (19,20).

1.3. Equilibre glycémique au long cours dans le diabète de type 1 : un défi majeur constant

La nécessité d'un équilibre glycémique optimal dans la prévention des complications vasculaires du diabète de type 1 a déjà été établie par les études antérieures (21–27). Cependant, nous constatons que l'objectif consensuellement fixé à une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7% (28) chez la plupart des patients diabétiques est difficilement atteint.

En effet, la récente étude SAGE de Renard et al (29) multinationale en dehors des pays de l'Amérique du Nord a mis en évidence cette difficulté à obtenir un équilibre glycémique optimal dans le diabète de type 1 malgré l'accès aux innovations : seuls 24,3% des patients avaient atteint la cible HbA1c <7% dont la majorité était âgée entre 26 et 44 ans, 43,4% des patients âgés d'au moins 26 ans avaient une HbA1c \geq 8%, 20,1% des patients avaient une HbA1c \geq 9%. Les événements hyperglycémiques aigus avec acido-cétose étaient observés chez 4,8% des patients liés : soit aux épisodes infectieux au cours desquels de traitement insulinaire n'était pas majoré, soit à une inobservance thérapeutique. De façon concomitante dans cette étude, les hypoglycémies symptomatiques inférieures à 54 mg/dL étaient présentes chez la moitié des patients environ et 12,6 % des patients avaient eu au moins une hypoglycémie sévère dans les six derniers mois de l'étude.

Des résultats similaires ont été observés par Miller et al (30) dans une étude portant sur 13 848 patients DT1 ayant en moyenne une HbA1c élevée à 8,2%. Le déséquilibre glycémique était majeur avec une HbA1c à 9,2 % chez 4065 patients d'âge compris entre 13- 17 ans. Les épisodes aigus étaient principalement les acidocétoses, plus fréquents chez les jeunes (18- 25 ans) et les hypoglycémies sévères observées en particulier chez les personnes âgées de plus de 26 ans.

De même, seuls 17 % d'adolescents atteignaient l'objectif d'HbA1c < 7,5% et seulement 21 % des adultes atteignaient la cible d'HbA1c < 7% dans l'étude de Foster et al. (31).

En dehors de l'inobservance thérapeutique, certains facteurs tels que la variabilité glycémique importante, les besoins en insuline variables sur les 24 heures expliquent le déséquilibre glycémique observé chez un bon nombre de patients DT1.

2. Insulinothérapie et technologies innovantes

L'insulinothérapie peut être administrée selon deux modalités dans le diabète de type 1 :

- L'insulinothérapie par un schéma multi-injections ou basal-bolus comportant : une ou deux injections d'insuline à action prolongée (lente) encore appelée « insuline pour vivre » et une injection d'insuline à action rapide au moment du repas ou insuline prandiale.
- L'insulinothérapie optimisée par une pompe externe à diffusion sous-cutanée d'insuline couplée ou non à une mesure continue du glucose.

2.1. Les stylos connectés

En France, environ deux tiers des patients diabétiques de type 1 sont encore traités par une insulinothérapie basale bolus avec le schéma multi-injections (32). La problématique lors de la réévaluation thérapeutique chez ces patients demeure le manque de données concernant les doses et les horaires d'insulines effectuées. Bien que certains dispositifs de mesure continue du glucose propose l'enregistrement manuel de ces données dans l'application smartphone, cette action est très loin d'être réalisée de manière systématique par les patients.

Les stylos connectés d'insuline offrent un suivi numérique des posologies d'insuline et permettent de corréler les doses d'insuline avec les variations glycémiques lorsque le patient utilise une mesure continue du glucose.

Les informations concernant la dose d'insuline réalisée, la date et l'heure d'administration sont transmises automatiquement à une application smartphone par un système électronique

communicant intégré au stylo dédié ou rajouté à un stylo classique. De cette manière, les patients n'ont plus la charge de tenir un carnet papier d'autosurveillance glycémique.

Toutes ces données sont stockées sur le cloud de l'application dédiée selon le type de stylo et peuvent être partagées via les plateformes de télésurveillance avec le praticien. La richesse des données enregistrées facilite l'analyse métabolique plus précise, personnalisée et permet une évaluation précise de l'observance thérapeutique.(33).

L'étude observationnelle multicentrique prospective d'Adolfsson P et al., réalisée chez 270 patients DT1 traités par un schéma insulinaire multi-injections en association à une mesure continue du glucose a mis en évidence un pourcentage de 25 % des injections d'insuline oubliées. Après plusieurs semaines (en moyenne 180 jours) d'utilisation de stylos connectés d'insuline de type NovoPen®6, les auteurs ont observé une réduction significative du pourcentage d'injections d'insuline oubliées à 14% ($p=0,002$) associée à une amélioration significative du TAR > 180 mg/dL et du TBR < 70 mg/dL (34). Des résultats similaires en termes d'amélioration du contrôle glycémique ont été décrits par Sy et al. (35).

Par ailleurs, afin de faciliter l'autogestion du traitement, des travaux de recherches sont en cours pour intégrer à ces stylos connectés, un algorithme de support à la décision pour le choix de la dose d'insuline par les patients.

Certaines technologies permettent de récupérer automatiquement ces informations notamment (33):

- le capuchon communicant GoCap® adaptable sur plusieurs stylos jetables, capable de détecter les doses injectées en repérant la position du piston du stylo;
- le système Clipsulin® utilisable sur tous les stylos à insuline : compte les « clicks » au moment de la sélection de la dose par rotation du bouton déclencheur. Il nécessite une validation de la dose par le patient ;
- le système Tempo Smart Button® se fixe sur le bouton déclencheur des stylos jetables Tempo Pen® (incrément de dose de 1 en 1 UI) (Lilly) et enregistre automatiquement les doses réalisées partenaires;
- les stylos NovoPen® 6 (incrément de dose de 1 en 1 UI) et NovoPen® Echo+ (incrément de dose de 0,5 en 0,5 UI) (Novo Nordisk) sont des stylos réutilisables.



Figure 1: Différents systèmes de stylos connectés.

GoCap[®] (a) : capuchon connecté compatible avec différents stylos à insuline ;

Clipsulin[®] (b) : dispositif pouvant s'emboîter sur la plupart des stylos à insuline ;

Tempo Smart Button[®] (c): bouton connecté s'emboîtant sur le sélecteur de dose des stylos jetables Tempo[®] (Lilly) ;

Novopen[®] 6 (d) : stylos connectés réutilisables.

2.2. Les systèmes automatisés de délivrance de l'insuline

L'insulinothérapie optimisée par une pompe externe à diffusion sous-cutanée d'insuline s'est considérablement améliorée depuis les années 2000 avec l'avènement des capteurs de mesure continue du glucose et se rapproche de mieux en mieux du pancréas artificiel.

Tout d'abord, en 2013 la société Medtronic a développé le système Minimed 530G doté d'une fonction d'arrêt à l'hypoglycémie qui a été la toute première étape vers le pancréas artificiel.

Ensuite, les systèmes dotés d'un contrôle prédictif de l'hypoglycémie ont été développés : système Minimed 640G (Medtronic) en 2015, puis système Tandem basal IQ en 2018. Le tableau 1 résume les principales caractéristiques de ces deux dispositifs.

Ils ont fait l'objet de quelques études randomisées et contrôlées qui ont permis d'établir leur efficacité et sécurité thérapeutique. Cependant, très peu d'études de vraie vie ont évalué l'impact thérapeutique de ces systèmes lors d'une utilisation prolongée.

Depuis quelques mois, grâce aux innovations technologiques, il existe désormais des systèmes de boucles semi-fermées qui constituent l'étape la plus avancée pour le développement du

pancréas artificiel. Les boucles semi-fermées disponibles en France et ayant obtenu une prise en charge par l'assurance maladie sont : Diabeloop DBLG1 (en septembre 2021), Minimed 780G (en avril 2022). Il existe un troisième système Tandem Control IQ qui est en cours d'évaluation par l'assurance maladie.



	MEDTRONIC	TANDEM
Pompe externe à insuline	Minimed™ 640G	T :slim X2™
Réservoir	Réservoir 180 UI – 300 UI	Réservoir 300 UI
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - DT1 ayant une HbA1c \geq à 8% malgré une thérapie par pompe externe à insuline depuis plus de 6 mois et une ASG \geq 4/j - DT1 ayant présenté au moins une hypoglycémie sévère dans les 12 mois précédents, malgré une thérapie par pompe externe à insuline depuis plus de 6 mois et une ASG \geq 4/j. 	
Age minimum	Non	\geq 6 ans
Capteur (Durée)	Enlite® (6 jours)	Dexcom G6 (10 jours)
Calibration minimale du capteur	2 fois/jour	Non
Transmetteur (durée)	Guardian™ 2 Link (12 mois)	Dexcom (3 mois)
Ecran	Non tactile, couleur	Tactile, couleur
Débit d'insuline	Débit de base : 0,000 à 35 UI/h Incrément minimum : 0,025 UI/h	Débit de base : 0,000 à 15 UI/h Incrément minimum : 0,001 UI/h
Bolus	Bolus maximum : 75 UI Incrément minimum : 0,025 UI/h	Bolus maximum : 25 UI Incrément minimum : 0,01 UI/h
Algorithme	SmartGuard	Basal-IQ™
Logiciel	Embarqué dans la pompe Carelink™ Personal Carelink™ Pro	Embarqué dans la pompe Diasend
Historique de données	90 derniers jours consultables sur la pompe et en téléchargement	90 jours de données
Remboursement par l'assurance maladie	Oui	Non
Photos		

Tableau 1: Principaux systèmes ayant la fonction d'arrêt prédictif de délivrance de l'insuline à l'hypoglycémie disponibles en France.

ASG : Autosurveillance glycémique, DT1 : diabète de type 1.

a) Le système Minimed 640G

C'est un système dit « hypominimizer » car il assure uniquement le contrôle prédictif de l'hypoglycémie. Il est composé principalement de :

- une pompe externe à insuline couplée à un capteur de mesure continue du glucose, la pompe externe administre l'insuline (débit basal) grâce à un cathéter inséré dans le tissu sous-cutané et relié au réservoir d'insuline par une tubulure ;
- un capteur de glucose interstitiel effectuant une mesure toutes les 5 minutes qui est transmise via le transmetteur à la pompe externe. Il permet au patient de disposer en moyenne de 12 mesures du glucose interstitiel par heure. Les estimations en temps réel des tendances des variations de la glycémie et de la valeur de la glycémie elle-même sont affichées sur la pompe. Pour assurer la précision de la MCG, deux calibrations par jour (i.e mesures de la glycémie capillaire enregistrées dans la pompe) sont nécessaires et servent de valeurs de référence entre le lecteur et le capteur de MCG pour éviter les valeurs biaisées ;
- un algorithme de gestion préventive de l'hypoglycémie nommé SmartGuard.

La perfusion d'insuline est suspendue temporairement en cas d'hypoglycémie avérée ou lorsque le système estime que le seuil d'hypoglycémie prédéterminé sera franchi dans les 30 prochaines minutes. Le seuil d'hypoglycémie est personnalisable entre 54 et 90 mg/dl. La reprise automatique de la perfusion d'insuline a lieu si :

- les valeurs de glycémies interstitielles dépassent de 20 mg/dL le seuil de limite basse prédéterminé ou devraient dépasser ce seuil de 40 mg/dL dans les 30 prochaines minutes,
- l'administration de l'insuline a été arrêtée pendant 2 heures.

Des alarmes de franchissement de seuils hypoglycémiques ou hyperglycémiques peuvent être activées ou désactivées par le patient. Il n'est pas possible de désactiver l'alarme de franchissement du seuil hypoglycémie inférieur à 54 mg/dL.

La programmation de certains paramètres tels que la sensibilité à l'insuline, les ratios glucidiques peut être réalisée grâce à la fonction « assistant bolus ». Elle assiste le patient pour le calcul des doses d'insuline prandiale ou de correction en cas d'hyperglycémie en tenant

compte de la dose d'insuline active résiduelle et des objectifs glycémiques fixés. L'administration de l'insuline prandiale ou de correction de l'hyperglycémie est effectuée par le patient.

La plateforme Carelink Personal permet le recueil des données glycémiques et des posologies d'insuline à la fréquence souhaitée par le patient. Ces informations peuvent être partagées via la plateforme Carelink Pro avec le praticien qui ajustera le traitement insulinaire. La figure 2 présente un exemple de rapport de MCG issu du système Minimed 640G.

Leur efficacité et sécurité en terme de réduction du TBR < 70 mg/dL, TBR < 54 mg/dL, et des hypoglycémies sévères ont été démontrés dans les études randomisées et contrôlées (36–38).

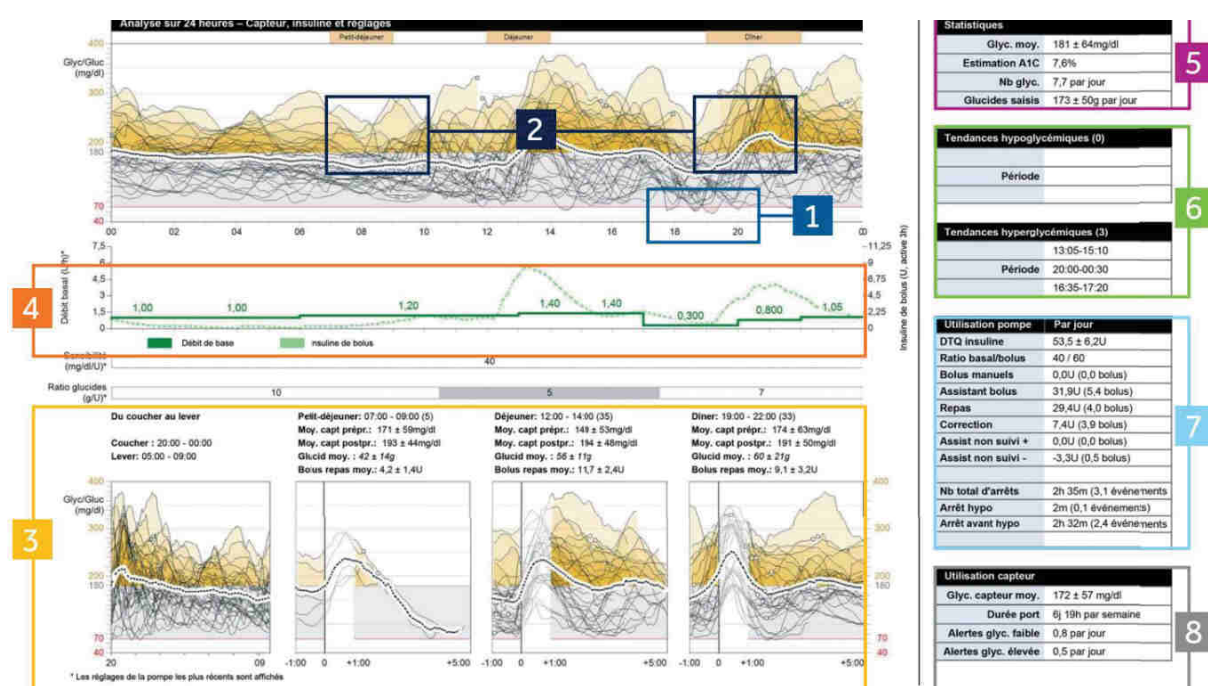


Figure 2: Système Minimed™ 640G

(1): excursions hypoglycémiques inférieurs à 70 mg/dL, (2) : excursions hyperglycémiques (3) :MCG centrée sur les périodes nocturne et prandiale, (4) : débit basal d'insuline (trait vert foncé), bolus d'insuline aux repas (trait vert en pointillée), (5) : statistiques métaboliques sur la période d'enregistrement (moyenne glycémique estimée, HbA1c estimée, taux de glucides saisis), (6) : tendances glycémiques, (7) : données d'utilisation de la pompe (dose totale d'insuline quotidienne, ratio basal/bolus d'insuline, durée et nombre quotidiens moyens des arrêts temporaires « avant hypoglycémie » ou « arrêt hypoglycémie », (8) : pourcentage d'utilisation du capteur de MCG.

<https://www.medtronic-diabetes.com/fr>

b) Système de boucle semi-fermée ou boucle fermée hybride

Il s'agit d'un système de délivrance automatisée de l'insuline basale modulée selon la variation de la glycémie. Il comporte une double fonction :

- Le contrôle prédictif de l'hypoglycémie grâce à la suspension temporaire d'administration de l'insuline lorsque le système estime un risque d'hypoglycémie dans les 30 prochaines minutes ou lors d'une hypoglycémie avérée
- Le contrôle des excursions hyperglycémiques durant la période interprandiale par l'administration des micro-bolus de correction selon l'objectif glycémique cible fixé pour le patient.

Il repose donc sur un algorithme de contrôle de la glycémie, une pompe externe à insuline, un capteur de mesure du glucose interstitiel et parfois un smartphone (39). Pour certains systèmes, l'algorithme de contrôle de la glycémie est directement intégré dans la pompe à insuline.

Ce sont des systèmes dits « hybrides » car ils nécessitent l'intervention du patient pour plusieurs manipulations : les calibrations par la mesure ponctuelle des glycémies (notamment pour le capteur Guardian Sensor 3), la validation de l'administration d'un bolus, l'intégration d'informations sur l'activité (prise d'un repas, resucrage, activité physique).

En raison de la double fonctionnalité de contrôle de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie, le système favorise un équilibre glycémique optimal pendant la période interprandiale y compris la nuit. Afin de bénéficier de l'efficacité complète du système, la maîtrise de l'insulinothérapie fonctionnelle notamment le comptage des glucides apparaît comme un prérequis indispensable pour permettre un équilibre glycémique optimal durant la période prandiale.

Le patient doit annoncer son repas, estimer son apport glucidique et le renseigner dans la pompe. Selon les ratios glucidiques définis par son praticien, l'algorithme proposera un bolus d'insuline à effectuer pour le repas correspondant. Pour la pratique de l'activité physique, selon le type de système, l'augmentation de la cible glycémique et la réduction de la quantité d'insuline active peuvent être effectués avant le début de l'activité. De plus, le patient devra annoncer le début, la durée, l'intensité, le type d'exercice physique afin de permettre à l'algorithme de gérer la phase post-activité physique caractérisée par une sensibilité accrue à

l'insuline. En cas de prédiction d'une hypoglycémie lors de l'activité physique, le patient pourra consommer une certaine quantité de glucides qu'il aura soit lui-même évaluée, soit évaluée par le système.

La pompe externe peut s'utiliser selon 2 modes :

- Un mode dit manuel : utilisation de la pompe à insuline avec ou sans système de mesure continue du glucose interstitiel et avec ou sans les fonctions arrêt hypoglycémie/ arrêt avant hypoglycémie.
- Un mode automatique qui permet l'ajustement automatique de l'insuline basale à partir des données du patient lorsqu'il est activé.

La figure 3 ci-dessous illustre les deux types de systèmes de perfusion sous-cutanée automatisée d'insuline en boucle fermée disponibles en France (39) :

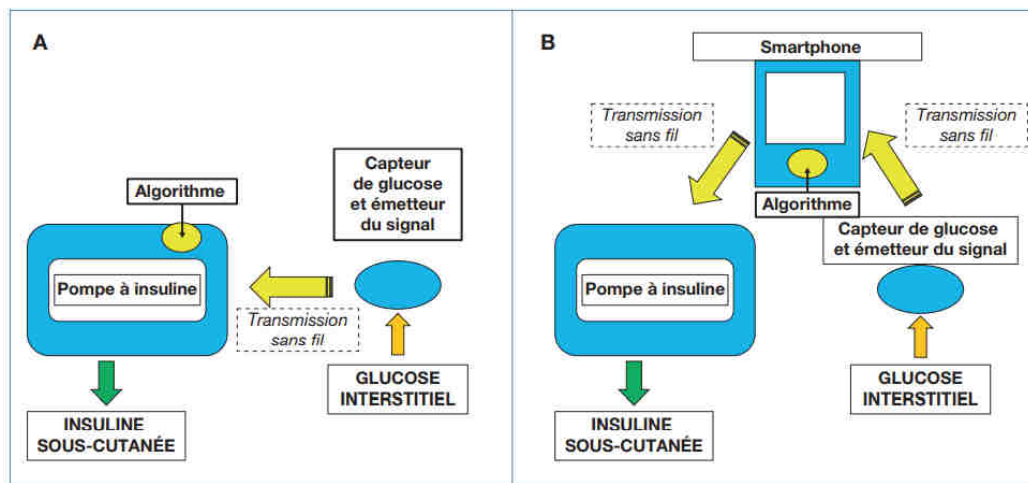


Figure 3: Schéma illustrant les deux types de boucles fermées hybrides.

Les systèmes Medtronic Minimed 780G, Tandem Control-IQ placent l'algorithme dans la pompe à insuline qui reçoit le signal du capteur de glucose (schéma de gauche A). Le système Diabeloop DBLG1 place l'algorithme dans un boîtier informatique (smartphone) qui reçoit le signal du capteur et transmet le signal de commande à la pompe à insuline (schéma de droite B).

Le tableau 2 ci-dessous récapitule les principales caractéristiques des systèmes de boucles fermées hybrides disponibles en France.




	DIABELOOP	MEDTRONIC	TANDEM
Pompe externe à insuline	Kaleido	Minimed™ 780G	Tslim X2
Réservoir	Réservoir selon la pompe	Réservoir 300 UI	Réservoir 300 UI
Capteur (Durée)	Dexcom G6 (10 jours)	- Guardian Sensor 3 ou 4 (7jours)	Dexcom G6 (10 jours)
Calibration minimale du capteur	Non	- Guardian Sensor 3 : 2 fois/j - Pas de calibration pour Guardian Sensor 4	Non
Transmetteur (durée)	Dexcom G6 (3 mois)	Guardian™ 3Link ou Guardian™ 4 Link (18 mois) rechargeable	Dexcom G6 (3 mois)
Algorithme	DBLG1 Type : multicouche optimisé par machine learning. Cible glucose : ajustable 100 à 130 mg/dL Intégré dans un boîtier dédié	Multicouches : Type : PID - IFD Cible glucose : 100 mg/dL Embarqué dans la pompe	Control-IQ Type : MPC Cible glucose 112,5 à 160 mg/dL Embarqué dans la pompe
Logiciel	Yourloops Logiciel web Même interface patient et médecin Données en temps réel	Carelink Logiciel web Même interface patient et médecin Application smartphone patient	Diasend/ t: connect Logiciel web Interfaces patient et médecin différentes
Indication	DT1 ≥ 18 ans DTQ : 8 – 90 UI Poids : 35 – 150 kgs	DT1 ≥ 7 ans DTQ : 8-250 UI	DT1 ≥ 6 ans DTQ > 10 UI Poids : 25 – 145 kgs
Remboursement	HbA1c ≥ 8% malgré pompe à insuline (6 mois minimum) et ASG ≥ 4 f/j		Non
Photos			

Tableau 2: Principaux systèmes de boucles fermées hybrides disponibles en France.

ASG : Autosurveillance glycémique, DT1 : diabète de type 1, DTQ : dose totale d'insuline quotidienne, MPC : model predictive control, PID : proportional integral derivative, IFB : insulin feedback.

<http://hopital-necker.aphp.fr/etude-sur-lefficacite-la-securite-du-systeme-de-boucle-fermee-hybride-diabeloop-chez-les-enfants-en-pre-puberte-souffrant-de-diabete-de-type-1>

<https://www.medtronic-diabetes.ch/fr/traitement-par-pompe-a-insuline/systeme-minimed-780g>

Quelques études pivots contrôlées et randomisées ont décrit une amélioration de 10 % du TIR (70-180 mg/dL) associée à une réduction significative du TBR < 70 mg/dl et < 54 mg/dL, l'absence d'hypoglycémie sévère lors de l'utilisation des boucles fermées hybrides (39).

L'étude randomisée multicentrique de Benhamou et al. a visant à évaluer l'efficacité du système Diabeloop chez les patients DT1 a mis en évidence une amélioration du TIR (70-180 mg/dL) de 10% et baisse des hypoglycémies après 3 mois de traitement comparativement aux patients traités par pompe externe à insuline seule (40). De même, Amadou et al. qui ont observé une baisse de la valeur moyenne de l'HbA1c à 7,1% versus 7,9% associée à une majoration significative de 16,7% de TIR (70-180 mg/dl) chez 25 patients DT1 âgés en moyenne de 43 ans après 6 mois de traitement par le système Diabeloop (41).

Des résultats similaires en termes d'amélioration du temps passé dans la cible glycémique associé à une baisse simultanée des hypoglycémies ont également été observés lors de l'utilisation de la boucle fermée hybride Minimed 780G (42,43). Ils diminuent davantage le fardeau psychologique et social lié à l'insulinothérapie contribuant ainsi à améliorer la qualité de vie des patients.

Les résultats métaboliques obtenus lors de l'utilisation des boucles semi-fermées sont très intéressants. Cependant, étant donné qu'elles ne sont disponibles que depuis quelques mois, des études à plus grande échelle évaluant l'efficacité et la sécurité thérapeutique sont en cours de réalisation.

Pour la mise en place de la boucle semi-fermée en pratique clinique, il est impératif que le patient maîtrise le comptage des glucides pour la gestion de la période prandiale quel que soit le type de système. C'est un prérequis qui suggère un engagement et une motivation du patient à respecter les bonnes pratiques et le parcours de soin spécifique. C'est donc un paramètre important qu'il faudra prendre en compte avant la prescription médicale.

c) La pompe double hormonale insuline-glucagon

Dans le diabète de type 1, l'hypoglycémie est généralement le résultat d'un excès d'insuline exogène associé à une déficience des mécanismes de sécrétion des hormones de contre-régulation (glucagon, épinephrine...) liée à l'altération des réponses paracrines normales au

sein des cellules restantes pancréatiques. Ceci entraîne une dérégulation de la sécrétion du glucagon par les cellules alpha contribuant à l'inefficacité de la contre-régulation du glucose.

Les hypoglycémies répétées réduisent les réponses sympatho-surrénales car elles déplacent les seuils glycémiques vers des concentrations plus faibles de glucose, conduisant à un cercle vicieux d'hypoglycémies récurrentes et de déficience supplémentaire de la contre régulation du glucose (44). Il en résulte cliniquement une réduction de la perception de l'hypoglycémie, majorant le risque de survenue d'une hypoglycémie sévère.

Afin de pallier à cette double déficience hormonale, des systèmes de délivrance semi-automatisée bi-hormonaux de type insuline-glucagon encore appelé pancréas artificiel bi-hormonal sont en développement. L'administration sous-cutanée de ces hormones est modulée selon les données glycémiques du capteur de mesure continue du glucose.

Des approches différentes sont proposées pour l'utilisation du glucagon : la première consiste à administrer l'insuline sans majorer la posologie avec l'injection de mini-bolus de glucagon pour prévenir les hypoglycémies, la deuxième consiste à augmenter la posologie d'insuline pour viser une glycémie basse avec simultanément une administration intermittente du glucagon pour contrebalancer le risque accru d'hypoglycémie (45).

Les résultats des études sont en faveur d'une réduction supplémentaire d'hypoglycémies sévères en général et pendant l'exercice physique chez les patients DT1 traités par le pancréas double hormone insuline-glucagon comparativement au pancréas simple hormone (insuline) (46–48).

De même, Firas et al. ont objectivé chez les patients traités par le pancréas bi-hormonal pendant 6 mois : une différence significative de la glycémie moyenne de 1,1 mmol/L et du TBR < à 3,3 mmol/L de 1-3 % comparativement aux patients qui étaient traités par la pompe externe à insuline couplée ou non à un capteur MCG (49).

L'efficacité supplémentaire pour réduire les hypoglycémies lors de l'utilisation du pancréas artificiel insuline-glucagon comparativement au pancréas artificiel mono-hormonal (insuline) est expliqué par le fait que l'administration de glucagon entraîne une augmentation de la glycémie plus rapide que la suspension d'insuline. Pour des variations lentes de la glycémie, les deux systèmes semblent comparables, mais lorsque la glycémie chute rapidement comme

dans l'exercice physique, l'utilisation du pancréas artificiel insuline-glucagon présente un avantage supplémentaire pour prévenir l'hypoglycémie (47).

Ce sont des systèmes complexes qui font l'objet des travaux de recherche chez les patients diabétiques DT1. Des études plus longues d'efficacité et sécurité thérapeutique seront nécessaires avant la mise en œuvre en pratique clinique courante.

2.3. Les capteurs de mesure continue du glucose interstitiel

L'adaptation du traitement insulinaire impose une surveillance régulière de la glycémie soit par une autosurveillance glycémique capillaire pluriquotidienne (≥ 4 fois/jour dans le diabète de type 1), soit par un dispositif de mesure continue du glucose interstitiel (MCG) qui peut être associé dans certains cas, à une pompe externe à insuline.

Il a déjà été démontré que l'autosurveillance glycémique capillaire pluriquotidienne est insuffisante pour la prise en charge du patient (50). La difficulté du contrôle du diabète est plus perceptible pour les patients et les soignants grâce à l'arrivée des outils de mesure continue du glucose interstitiel. Elle a permis d'intégrer en complément de l'hémoglobine glyquée, de nouveaux paramètres pour évaluer le contrôle glycémique tels que : le temps passé dans la plage cible 70-180 mg/dL (TIR), le temps en dessous de la cible (TBR < 70 mg/dL et < 54 mg/dL) et le temps au-dessus de la cible (TAR > 180 mg/dL et > 250 mg/dL). En effet, étant donné que l'hémoglobine glyquée est une moyenne glycémique, elle ne reflète pas les différents niveaux glycémiques, ni le risque hypoglycémique chez le patient diabétique (51). Des profils glycémiques différents peuvent être observés pour une même valeur d'hémoglobine glyquée, figure 4 ci-dessous.

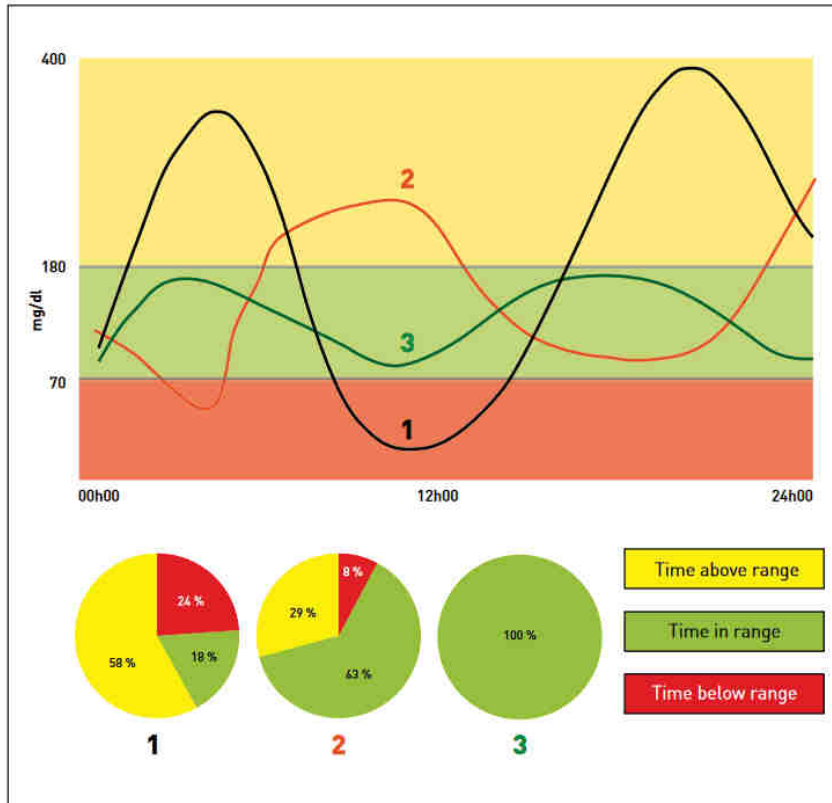


Figure 4: Profils de glucose interstitiel de trois patients fictifs dont l'HbA1c est identique, mesurée à 7%.

Le temps dans la cible (TIR-time in range) et le temps hors de la cible (TOR-time out of range : time below range et time above range) sont indiqués en pourcentage pour chacun de ces trois patients fictifs (51).

Les dispositifs de mesure continue du glucose comportent en général :

- un capteur dont l'électrode est insérée en sous-cutanée par le patient, classiquement sur la face postérieure du bras, l'abdomen ou la cuisse selon les modèles. Il mesure la concentration du glucose dans le tissu interstitiel (glycémie interstitielle) toutes les dix secondes en émettant un signal électrique dont l'intensité est variable selon la concentration du glucose ;
- un transmetteur qui est accolé au capteur et transmet le signal électrique au récepteur ;
- un récepteur ou lecteur qui reçoit le signal électrique par une liaison sans fil (Bluetooth) à intervalles réguliers, puis affiche les données glycémiques. Il peut être

une pompe externe à insuline, un lecteur glycémique, un moniteur spécifique tel qu'un smartphone.

D'une manière générale, on distingue 2 catégories de dispositifs de MCG :

- les dispositifs de MCG qui fonctionnent indépendamment et ne sont pas associés à une pompe externe en insuline, représentés dans le tableau 3: Freestyle libre® (Abbott), Guardian Connect^{MC} (Medtronic), Ipro® (Medtronic)
- Les dispositifs de MCG qui peuvent être connectés à une pompe externe à insuline ; représentés dans le tableau 4 : Dexcom G6® : pouvant être utilisé seul ou en association à une pompe externe à insuline, Enlite™, Guardian sensor 3 (Medtronic).

Une période d'initiation est prévue pour l'ensemble des dispositifs de MCG avec une formation initiale à leur utilisation technique et à l'interprétation des résultats, une évaluation obligatoire à 15 jours et 3 mois par le prescripteur. La prescription initiale est restreinte aux diabétologues ou pédiatres expérimentés en diabétologie la première année. Par la suite, le renouvellement de la prescription peut être réalisé par tout médecin.

Les bénéfices métaboliques des dispositifs de mesure continue du glucose interstitiels développés ces dernières années pour améliorer le contrôle glycémique par la baisse de l'HbA1c et la réduction événements hypoglycémiques y compris les hypoglycémies sévères ont été mis en évidence dans plusieurs études (52–54).

L'étude DIAMOND multicentrique randomisée portant sur 158 patients DT1 ayant une HbA1c moyenne initiale de $8,6\% \pm 0,6\%$ a montré que ceux qui utilisaient une mesure continue du glucose (DEXCOM G4) avaient une réduction plus importante de l'HbA1c de 0,6% et du temps passé en hypoglycémie de 37 min comparativement aux patients effectuant une ASG (26,55,56) à 6 mois du suivi.

L'étude GOLD multicentrique en cross over réalisée chez 160 patients DT1 ayant une HbA1c moyenne initiale à 8,7% traités par le schéma multi-injections, il a été objectivé une réduction supérieure de 0,4% de l'HbA1c ($p < 0,001$) chez les utilisateurs de DEXCOM G4® après 26 semaines comparativement au groupe contrôle (25,57,58). Pour des seuils de glycémies < 70 mg/dL et < 54 mg/dL, on observait respectivement : une réduction de 48% et de 65% d'hypoglycémies nocturnes ($p < 0,001$), une réduction de 40% et 54% des hypoglycémies diurnes ($p < 0,001$) chez les utilisateurs de DEXCOM G4®.

De même, l'étude IMPACT réalisée chez 328 patients DT1 ayant une HbA1c initiale à 7,5% a mis en évidence une réduction de 38% du temps passé en hypoglycémie la nuit et en journée sans majoration de l'HbA1c lorsque les patients utilisaient le dispositif « flash monitoring » ou Freestyle libre® (FSL) pendant 6 mois avec une bonne observance thérapeutique (53).

Il est important de mentionner les patients, qui avaient un meilleur contrôle glycémique dans ces différentes études citées ci-dessus, avaient une excellente observance thérapeutique pour le port du capteur.

La Limite de ces dispositifs reste le délai de variation entre la glycémie interstitielle et la glycémie capillaire surtout dans les valeurs de glycémies capillaires basses.

D'après les recommandations de l'ADA-EASD 2021 (23), la mesure continue du glucose représente un outil bénéfique pour optimiser l'équilibre glycémique chez le patient diabétique traité par pompe ou multi-injections d'insuline par la réduction de l'hémoglobine glyquée et la fréquence des hypoglycémies lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint.

La société francophone de diabète a proposé un algorithme pour le choix du dispositif selon la fréquence et sévérité des hypoglycémies chez les patients DT1. Ainsi, pour les patients dont le risque d'hypoglycémie sévère est particulièrement élevé, il faudra privilégier les dispositifs de mesure continue du glucose couplés aux pompes externe à insuline ayant la fonction de suspension automatique du débit basal d'insuline (59).





Nom du dispositif	MEDTRONIC		ABBOTT		
	Guardian Connect ^{MC}	Ipro	Freestyle libre 2	Freestyle libre 3	Freestyle libre pro
Indications	DT1 Thérapeutique	A visée diagnostique (fonctionne en aveugle)	DT1 ou DT2 ^(a) Thérapeutique	DT1 ou DT2 ^(*) Thérapeutique	A visée diagnostique (fonctionne en aveugle)
Age minimum	Pas de limite d'âge	-	≥ 4 ans	≥ 4 ans	-
Site d'insertion	Abdomen Bras Flanc Cuisse	Abdomen Bras Flanc Cuisse	Abdomen Bras Flanc Cuisse	Abdomen Bras Flanc Cuisse	Bras Cuisse
Calibration minimale	2fois/j	4 fois/j	Non	Non	Non
Durée de vie du capteur	6 jours	7 jours	14 jours		
Durée de vie du transmetteur	1 an	<i>Cf durée de vie capteur</i>	<i>Cf durée de vie capteur</i>		
Type de récepteur	Téléphone	Lecture rétrospective après téléchargement des données	Téléphone Ou Lecteur glycémique	Téléphone	Lecture rétrospective après téléchargement des données
Mode de transmission des données	En continue	En continue	Flash (scans)	En continue	En continue
Alarmes hypoglycémies/hyperglycémies	Oui	-	Oui	Oui	-
Mise à jour à des valeurs de glycémies	Toutes les 5 min = 288 valeurs/jour	Toutes les 5 min = 288 valeurs/jour	Toutes les 15 min = 96 valeurs/j	Toutes les 15 min = 96 valeurs/j	Toutes les 15 min = 96 valeurs/j
Durée de la mémoire du récepteur	90 jours	-	90 jours	90 jours	-
Logiciel/plateforme	Carelink ^{MC} Personal et PRO	CareLink IPro	FSL LibreLink FSL Libre view	FSL Libre 3	FSL Libre view
Ecart relatif absolu moyen (MARD)	8,7%	11%	11,4%	11,4%	12,3%
Photos	 https://www.medtronic.com/	 https://www.medtronic-diabetes.in/products/continuous-glucose-monitoring/ipro2	 https://www.freestylelibre.fr/libre/		

Tableau 3: Principaux dispositifs de mesure continue du glucose qui fonctionnent indépendamment.

(*) Patients diabétiques de type 2 traités par une insulinothérapie intensive avec une ASG ≥ 4fois/j, FSL : Freestyle libre, DT1 : patients diabétiques de type 1, DT2 : patients diabétiques de type 2.



Nom du dispositif	MEDTRONIC			DEXCOM
	Enlite	Guardian Sensor 3	Guardian Sensor 4	G6
Indications	DT1 en association avec la pompe 640G	DT1 en association avec la pompe 640G, 670G, 780G	DT1 en association avec la pompe 780G	DT1 Utilisé seul ou en association avec la pompe Kaléido, Tandem Tslim
	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c \geq à 8% malgré une thérapie par pompe externe depuis 6 mois et ASG \geq 4 f/j - Hypoglycémies sévères dans les 12 mois précédents malgré une thérapie par pompe externe depuis 6 mois et ASG \geq 4 f/j 			<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c \geq à 8% malgré une insulinothérapie intensifiée (pompe externe ou MDI) et ASG \geq 4 f/j). - Hypoglycémies sévères - Nécessité d'un support à distance pour la gestion optimisée de l'insulinothérapie intensive
Age minimum	Pas de limite d'âge			\geq 2 ans
Site d'insertion	Abdomen, Bras, Flanc, cuisse			Abdomen, Bras, Flanc, Cuisse
Calibration minimale	2fois/j		Non	Non
Durée de vie du capteur	6 jours	7 jours		10 jours
Durée de vie du transmetteur	1 an			3 mois
Type de récepteur	Pompe Minimed 640G Smartphone	Pompes Minimed 640G/670G/780G Ou Smartphone	Pompe Minimed 780G ou Smartphone	Moniteur Dexcom Smartphone Pompes à Insuline Kaleido, Tandem
Mode de transmission des données	En continue			
Alarmes hypoglycémies/hyperglycémies	Oui			
Mise à jour à des valeurs de glycémies	Toutes les 5 min = 288 valeurs/jour			
Durée de la mémoire du récepteur	90 jours			30 jours
Logiciel/plateforme	Carelink ^{MC} Personal et PRO			Dexcom Clarity
Ecart relatif absolu moyen (MARD)	10%	8,7%		9%
Photos				

Tableau 4: Principaux dispositifs de mesure continue du glucose qui sont couplés à une pompe externe à insuline.

ASG : Autosurveillance glycémique capillaire, DT1 : patients diabétiques de type 1, MDI : multi-injections d'insuline, MARD : Mean Absolute Relative Difference (Ecart relatif absolu moyen),

2.4. Télésurveillance

L'une des problématiques actuelles en diabétologie est la très forte sollicitation des médecins liée au nombre croissant de malades atteints du diabète traités par une insulinothérapie avec cependant des ressources médicales limitées ; ce qui entraîne un allongement des délais de consultation. L'arrivée des outils de mesure continue de glucose permet de pallier cette difficulté car elle rend possible la pratique de la télésurveillance qu'il faut désormais promouvoir dans le parcours du soin du patient diabétique.

Il s'agit d'un acte qui est réalisé sur une prescription médicale et comporte 3 aspects :

- Le suivi à distance des données du patient et la réévaluation de son traitement si nécessaire ;
- L'accompagnement thérapeutique réalisé par un médecin ou un soignant titulaire du diplôme d'éducation thérapeutique du patient ;
- Le support ou plateforme de la télésurveillance permettant d'assurer le lien entre le patient et le personnel de santé.

En France, pour la prise en charge du diabète, la télésurveillance s'est déployée grâce à son remboursement dans le cadre du programme d'Expérimentations de Télémédecine pour l'Amélioration des Parcours en Santé (ETAPES) ayant pour but d'évaluer son efficacité en termes de réduction des hospitalisations dans une vision d'économie de santé.

Selon la HAS, les patients éligibles sont des patients diabétiques DT1 âgés de plus de 12 ans ou patients DT2 traités par insuline dont l'objectif glycémique n'est pas atteint ou pour optimiser le contrôle glycémique. La prescription initiale de durée maximale de 3 mois peut être réalisée par : un médecin spécialiste en diabétologie-endocrinologie, pédiatre spécialisé en diabétologie, médecin traitant en association avec le diabétologue. De plus, pour le diabète de type 2, en association avec un diabétologue, le médecin spécialiste en médecine interne ou médecine gériatrique peuvent réaliser une prescription initiale.

L'infirmier peut participer à la télésurveillance soit dans le cadre de ses compétences propres, soit dans le cadre d'un protocole de coopération entre professionnels de santé, soit dans le cadre de la pratique avancée.

Après 3 mois, une réévaluation de l'intérêt de la télésurveillance pour le patient doit être réalisée avant le renouvellement de la prescription.

Les dispositifs médicaux de télésurveillance (tels que Diabnext, Diabeo, Mydiabby etc..) permettent le recueil des données glycémiques du patient, posologies du traitement insulinique, la quantité de glucides consommés, les données relatives à l'activité physique. Grâce à l'algorithme intégré, ils fournissent une aide à la titration d'insuline basale et bolus en proposant les doses d'insulines à injecter par le patient.

Il est important de noter que la télésurveillance ne constitue pas une prise en charge d'urgence, les données enregistrés ou les alertes ne sont pas traitées instantanément mais seulement pendant les créneaux horaires définis par l'opérateur de la télésurveillance. En cas d'urgence, il est recommandé au patient de contacter un numéro d'appel d'urgence.

Des résultats favorables à la pratique de la télésurveillance pour améliorer le contrôle glycémique des patients diabétiques ont été observés dans quelques études.

L'étude TELESAGE multicentrique randomisée ouverte a été réalisée chez 665 personnes DT1 ou DT2 traités par une insulinothérapie basale bolus ou une pompe externe à insuline pour évaluer l'efficacité du dispositif de télésurveillance DIABEO. Les patients étaient repartis en 3 groupes : un 1^{er} groupe recevant des soins conventionnels (standards), un 2^{ème} groupe utilisant le dispositif Diabeo seul, un 3^{ème} groupe utilisant Diabeo avec un suivi médical ou infirmier. Initialement les patients avaient une HbA1c initiale à 9,1 %. Comparativement au 1^{er} groupe ayant un suivi conventionnel, il a été observé une réduction supérieure de l'HbA1c à 12 mois de 0,51% ($p < 0,001$) dans le 3^{ème} groupe et de 0,41% ($p < 0,001$) dans le 2^{ème} groupe (60). L'amélioration de l'HbA1c était importante chez les patients qui utilisaient le dispositif de télésurveillance au moins 2 fois par jour.

Dans le cadre du programme ETAPES, 3100 patients diabétiques de type 1 et de type 2 traités par insulinothérapie basale bolus ont été inclus depuis 2018 avec des résultats favorables au cours du suivi. Dans le service de diabétologie du centre hospitalier Sud Francilien (61), un groupe de 64 patients traités par insulinothérapie intensive composé à 83% de patients DT1, âgés en moyenne de 36,7 ans, ayant une HbA1c initiale à 10,2 % ont été inclus. Il a été observé une baisse de l'HbA1c à 8,3 % ($p < 0,0001$) à 3 mois, qui restait stable à 6 mois du suivi avec parallèlement une majoration de l'observance thérapeutique. Sur une période de 5 ans

précédant la mise en place de ce système de télésurveillance pour ces 64 patients, les auteurs rapportent la persistance d'un déséquilibre glycémique chronique avec une HbA1c moyenne à 9,4 % (7,7–13,6 %), malgré le nombre moyen de 2,8 hospitalisation complète par patient, de 1,7 hospitalisation de jour par patient et de 9,3 consultations.

Des résultats similaires en terme d'amélioration significative de l'HbA1c à 6 mois du suivi chez des patients diabétiques traités par insulinothérapie intensive ont été observés au sein du CHU de Grenoble Alpes et dans 9 centres hospitaliers expérimentateurs avec la plateforme Mydiabby ; puis au centre du diabète des hospices civils de Lyon DIAB-eCARE avec la plateforme Diabnext (62–64).

La pandémie virale COVID-19 a rendu plus perceptible l'intérêt de la télésurveillance pour maintenir un accompagnement thérapeutique individualisé chez les patients diabétiques considérés à haut risque de formes sévères malgré la forte sollicitation du personnel de santé.

Grâce aux résultats obtenus par le programme ETAPES, un élargissement de la télésurveillance est prévu pour les mois à venir par l'article 36 de la Loi du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (65). Les conditions de financement pour la mise en œuvre dans les soins courants aussi bien en hospitalier qu'en libéral sont en cours d'évaluation.

3. Recommandations ADA-SFD 2021 sur le traitement du diabète de type 1

L'American Diabetes Association (ADA) et l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) ont publié des recommandations sur la prise en charge du diabète de type 1 chez des adultes âgés d'au moins 18 ans visant à améliorer la qualité de vie des patients, réduire le fardeau de la maladie et les complications chroniques vasculaires associées par le maintien de la glycémie dans la plage cible de manière permanente tout en réduisant les hypoglycémies (66).

Il s'agit d'une prise en charge multi professionnelle et associant : le diabétologue, l'IDE, la diététicienne, les psychologues et assistances sociales. L'approche thérapeutique devra être personnalisée, discutée avec le patient selon ses préférences et capacités individuelles, son contexte clinique et psychosocial afin d'obtenir l'équilibre glycémique optimal. L'intégration du patient dans le parcours de soins en tant qu'acteur actif principal est essentiel et doit être

réalisée dès l'annonce diagnostique qui doit se faire dans de bonnes conditions. Pour ce faire, l'éducation thérapeutique et l'apprentissage de l'insulinothérapie fonctionnelle dès le diagnostic du diabète sont indispensables pour favoriser l'autogestion du diabète. La composante psycho-sociale devra également être régulièrement évaluée pour fournir un accompagnement psychologique si nécessaire.

L'utilisation de la mesure continue du glucose interstitiel en temps réel ou par des scans fréquents s'inscrit comme une pratique clinique indispensable aujourd'hui dans le traitement du diabète de type 1 et doit être proposée au patient dès le diagnostic. Elle fournit des objectifs plus perceptibles et atteignables pour le patient et le clinicien, et représente un outil extraordinaire pour promouvoir la télésurveillance. Dès lors, l'évaluation de l'équilibre glycémique tient compte non seulement de la réduction de l'HbA1c mais également du temps passé dans la plage cible (TIR) pour prévenir les complications vasculaires au long terme.

La pierre angulaire du traitement du diabète de type 1 est l'insulinothérapie. La meilleure méthode d'administration de l'insuline est celle qui offre le traitement optimal selon les capacités de gestion individuelle pour chaque patient. Dans tous les cas, s'il est possible pour le patient, il est recommandé de privilégier la pompe couplée à un capteur de mesure continue du glucose et s'orienter vers les boucles fermées hybrides si le patient est intéressé et capable de gérer son traitement. Dans ce contexte d'insulinothérapie intensive, il est indispensable de repérer régulièrement les patients à risque d'hypoglycémies sévères, notamment ceux ayant une perception réduite des hypoglycémies par des questionnaires de Clarke ou Gold.

La figure 8 ci-dessous présente les différents modes d'administration de l'insuline selon leur flexibilité, le risque faible d'hypoglycémie et le coût.

Continuous insulin infusion regimens	Flexibility	Lower risk of hypoglycaemia	Higher costs
Hybrid closed-loop technology	+++++	+++++	+++++
Insulin pump with threshold/predictive low-glucose suspend	++++	++++	++++
Insulin pump therapy without automation	+++	+++	++++

Figure 5: Choix de régimes d'insuline chez les personnes atteintes de diabète de type 1.

Le nombre de signes plus (+) est une estimation de l'association relative entre le régime et une plus grande flexibilité, un risque plus faible et une meilleure qualité de vie.

Un autre volet thérapeutique du diabète de type 1 est la transplantation du pancréas ou des cellules bêta des îlots de Langerhans pour prévenir efficacement l'hypoglycémie grâce à la restauration des mécanismes de contre-régulation du glucose, rétablir la normoglycémie et stabiliser les complications vasculaires diabétiques (67–69). Cette approche thérapeutique est réservée aux patients en échec de traitement par boucle fermée et un faible nombre de patients diabétiques de type 1 pour lesquels une autre transplantation d'organe cible est envisagée.

4. Justification de l'étude : qu'en est-il de l'efficacité en vie réelle du système de délivrance partiellement automatisée de l'insuline basale avec algorithme de contrôle prédictif de l'hypoglycémie : système Minimed 640G ?

Comme démontré précédemment, le panel thérapeutique s'est considérablement élargi grâce aux technologies innovantes, en particulier les systèmes de délivrance semi-automatisée de l'insuline (boucles fermées hybrides ou BFH) pour améliorer la prise en charge des patients DT1.

Cependant, ces systèmes de BFH sont disponibles depuis quelques mois seulement et viennent d'obtenir une prise en charge par l'assurance maladie en France (Diabeloop DBLG1 et Minimed 780G). Pour l'instant, nous ne disposons pas encore d'études de vraie vie ayant confirmé leur efficacité et sécurité thérapeutique. Et dans tous les cas, il sera indispensable de maîtriser le comptage des glucides pour bénéficier de l'efficacité optimale du système.

A l'heure actuelle, le système Minimed 640G est seul système ayant une fonction de contrôle prédictif de l'hypoglycémie remboursé par l'assurance maladie et donc très largement utilisé par les patients DT1.

Des essais contrôlés randomisés antérieurs ont évalué ces systèmes semi-automatisés d'administration d'insuline basale ayant des algorithmes intégrés pour le contrôle prédictif de l'hypoglycémie et ont démontré qu'environ 75-83% des hypoglycémies peuvent être évitées sans détérioration du contrôle glycémique chez les DT1 (36–38,70). Cependant, très peu d'études de vraie vie ont été menées cette dernière décennie pour évaluer l'efficacité clinique

au long cours de ce dispositif en termes d'impact à la fois sur l'HbA1c, les données CGM et les événements hypoglycémiques sévères chez le patient DT1.

Par conséquent, nous avons proposé une étude étendue en vie réelle afin : (i) d'évaluer l'observance thérapeutique du système Minimed 640G, (ii) d'analyser son efficacité métabolique sur les paramètres HbA1c et CGM.

**II. ETUDE DE VRAIE VIE DU TRAITEMENT PAR
POMPE A INSULINE COUPLEE AU CAPTEUR
DE MESURE CONTINUE DU GLUCOSE AVEC
ALGORITHME DE CONTROLE PREDICTIF DE
L'HYPOGLYCEMIE (640G MINIMED) CHEZ LE
PATIENT DIABETIQUE DE TYPE I**

Article soumis au "Journal of Diabetes Science and Technology"

Manuscript ID: DST-22-0114

Real-life study of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management (640G Minimed) in type 1 diabetes patients

Léonie Makuété Notemi¹, Lamia Amoura¹, Fatéma Fall Mostaine¹, Laurent Meyer¹, Dominique Paris¹, Laurence Kessler¹

Author Affiliations:

¹Department of Diabetology, University Hospital of Strasbourg, France

²Inserm UMR 1260, Regenerative Nanomedicine, University of Strasbourg, France

Abbreviations: (CGM) continuous glucose monitoring; (TIR) time-in-range; (TBR) time-below-range; (TAR) time-above-range; (T1D) type 1 diabetes; (PLGM) predictive low-glucose management; (CV) coefficient of variation; (SAP) sensor-augmented pump

Keywords: continuous glucose monitoring, hypoglycemia, predictive low-glucose management, sensor therapeutic compliance

Corresponding author: Pr. Laurence Kessler,
Endocrinology-Diabetes-Nutrition Department
Hôpital Civil, 1 Place de l'Hôpital, FR-67091 Strasbourg Cedex, France,
Tel: +33 (0)3 88 11 62 67, Fax: +33 (0)3 88 11 67 51
Email: laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

Abstract

Background:

Randomized controlled trials have shown a reduction in hypoglycemia under insulin pump therapy with predictive low-glucose management (PLGM). Our study sought to evaluate the efficacy of the Minimed 640G system in Type 1 diabetes (T1D) patients in a real-life setting.

Methods:

T1D patients treated with the Minimed 640G system were included in a retrospective study. Treatment compliance, glycated hemoglobin (HbA1c), and continuous glucose monitoring (CGM) parameters were analyzed according to the indication for the 640G system, *i.e.*, HbA1c >8% (Group A) or hypoglycemic events (Group B), and based on the treatment before the study start, *i.e.*, PGLM treatment (Group C) or insulin pump (Group D).

Results:

In total, 62 T1D adults were included, with a mean follow-up of 28±12 months. At 3 years, treatment compliance was 91.9% [69.8–96.7] in the total population and increased to 95.4% [87.8–97.3] in Group B. In Group A, HbA1c decreased from 8.3±0.4% to 7.7±0.7% ($p<0.05$) and to 7.9±0.3% ($p<0.05$) after 2 and 3 years of follow-up, respectively. In Group D, HbA1c decreased from 7.7±0.7% to 7.2±0.8% ($p<0.05$) at 2 years. After 6 months, the time-below-range (<70mg/dL) decreased from 2.1% [0.6–4] to 1.1% [0.3–2.6] ($p<0.05$) in Group D. Severe hypoglycemic events decreased from 1.62 to 0.5 events/patient/year in Group B. In the total population, glycemic variability decreased from 33.3% to 30.8% at the end of the study.

Conclusions:

Long-term real-life treatment with the Minimed 640G system was associated with improved glycemic control and reduced hypoglycemia in T1D, along with high treatment compliance.

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is becoming increasingly common worldwide [1]. New cases are rising by 3 to 4% per year, with earlier diagnosis especially in children under 5 years of age [2,3]. The Diabetes Control and Complications Trial demonstrated that an intensive treatment approach is associated with fewer chronic vascular complications of diabetes, thereby improving patients' quality of life and reducing the risk of mortality associated with the disease [4,5].

The main challenge in the management of T1D is therefore to optimize glycemic control without increasing the risk of hypoglycemia, especially in case of significant glycemic variability. Less than one-third of T1D patients display optimal glycemic control despite the many advances made in diabetes treatment over recent years [6,7]. The management of hypoglycemia, especially when severe, remains a major public health problem. Recurrent hypoglycemic events have been shown to increase the risk of severe hypoglycemia and contribute to the development of hypoglycemia unawareness, which is observed in approximately one-fifth of T1D patients [5].

The emergence of innovative technologies, such as continuous glucose monitoring (CGM) and automated insulin delivery systems, offers new therapeutic perspectives in T1D, which represents 5–10% of diabetes cases worldwide [8,9].

The introduction of real-time sensor-augmented pump (SAP) is considered a major step toward the development of closed-loop insulin delivery or artificial pancreas [10,11]. As from 2015, the Minimed 640G system (Medtronic) has integrating smart features, including active insulin tracking, bolus progress bar, and predictive battery life, and it automatically suspends basal insulin delivery based on the prediction of low glucose levels using the SmartGuard algorithm [10]. Recently, the therapeutic arsenal has expanded, with the emergence of closed loops integrating algorithms for the preventive management of hypoglycemic and hyperglycemic excursions. However, these are not widely available for all T1D patients due to their high costs and reimbursement difficulties, particularly in France.

Previous randomized controlled trials have evaluated the widely available automated basal insulin delivery systems with predictive low-glucose management (PLGM) function and have demonstrated that approximately 75–83% of hypoglycemia can be avoided without deterioration of glycemic control in T1D [4,12–15]. However, very few real-life studies

conducted in the last decade have evaluated the clinical efficacy of such devices in terms of HbA1c, CGM parameters, and severe hypoglycemic events in T1D.

We therefore conducted an extended real-life study: (i) to assess the therapeutic compliance with the Minimed 640G system, and (ii) to analyze its metabolic efficacy on HbA1c and CGM parameters.

Patients and Methods

Participants

We carried out a longitudinal, retrospective, single-center observational study between May 2015 and March 2020 in the Diabetology, Endocrinology and Nutrition Department of the University Hospitals of Strasbourg, France.

Adult patients, aged 18 years or older, with T1D managed by SAP with PLGM (Minimed 640G system, Medtronic) were included in the study. Pregnant patients and those with missing data or insufficient sensor use (<50%) were excluded from the study. The study was approved by local ethics committee, and each patient has provided signed written informed consent.

640G sensor-augmented insulin pump

The Minimed 640G system is an automated basal insulin delivery system integrating three main elements: an Enlite glucose sensor that measures interstitial glucose and sends data to an external insulin infusion pump via a transmitter. Additionally, the SmartGuard algorithm suspends automated delivery of basal insulin when sensor glucose levels reach a value of 20mg/dL above the set low limit threshold within approximately 30 minutes (stop before hypoglycemia) and when sensor glucose readings are at or below a set threshold (stop at hypoglycemia).

Two sensor calibrations are required to start the system. Then, a calibration is necessary at least every 12 hours to optimize the glucose sensor reliability. The Carelink platform allows patients to store and share relevant insulin pump, CGM, and glucose meter data with their

physician. This technology enables telemedicine, especially remote monitoring in clinical practice, and contributes to improving the efficiency of diabetes care.

Study design

Patients were divided into different groups according to the indication for treatment with the 640G system: Group A was composed of patients with HbA1c $\geq 8\%$, while Group B consisted of patients with at least one severe hypoglycemia in the year before treatment with the 640G system. Patients already treated with the Minimed 640G device before study initiation composed Group C, and those who switched from a SAP device without PLGM function (Vevo, 522, 722 Minimed Paradigm, Omnipod, Roche Accu chek spirit combo, animas vibe insulin pumps) to treatment with the Minimed 640G device formed Group D. For the latter group, patients had performed CGM using the Sof-Sensor of Vevo pump, Freestyle sensor, or DexCom G4 sensor.

Patients starting treatment with the 640G system received, as recommended, initial training in the use of the pump, including technical procedures, alarm and hypoglycemia management, and use of the bolus assistant. The preset lower limit value when the PLGM feature was introduced was 70mg/dL. The patients were followed under usual practice conditions. Adjustments of 640G therapy by changing basal rates and/or meal boluses were performed by their diabetologist during routine medical visits, twice a year. In the meantime, a clinical research nurse performed for each patient: download of CGM data with corresponding insulin doses via the Carelink platform. She was the interface between the patient and the physician for the transmission of therapeutic changes. In this way, patients were monitored remotely every 2 months with analysis of the CGM data by the physician, which led to a change in treatment if necessary. In addition, patients received a protocol for adjusting prandial insulin doses according to blood glucose values during each medical visit.

Microangiopathy was defined as the occurrence of at least one of the following criteria: diabetic retinopathy, chronic renal failure with glomerular filtration rate ≤ 60 mL/min, positive microalbuminuria or proteinuria, or diabetic neuropathy (positive monofilament test or electroneuromyography).

Macroangiopathy was defined as the occurrence of a least one of the following criteria: cardiovascular event (acute myocardial infarction, ischemic cardiac disease, stroke, or peripheral vascular disease), foot ulcer, lower extremity endovascular or surgical revascularization, or lower limb amputation.

Carelink data collected between May 2015 and March 2020 were anonymized, uploaded, and analyzed.

Metabolic outcomes

Metabolic parameters were collected for patients in each group: percentage of sensor wear, parameters of CGM (time-in-range [TIR], *i.e.*, time spent in the glucose target range of 70–180mg/dL [3.9–10mmol/L]; time-below-range [TBR], *i.e.*, time spent below blood glucose levels of 70mg/dL [3.9mmol/L]; time-above-range [TAR], *i.e.*, time spent above blood glucose levels of 180mg/dL [10mmol/L]), and HbA1c measured by high-performance liquid chromatography (HPLC). Severe hypoglycemia was defined as the occurrence of hypoglycemia requiring external assistance with hospitalization or the injection of glucagon by a third party.

Data were collected at the beginning of the study, then at 6 months, 1 year, 2 years, and 3 years of Minimed 640G system use.

Statistical analysis

The characteristics of the total population and HbA1c were expressed as mean \pm standard deviation (SD). CGM data were expressed as median [25th–75th percentile]. Comparisons of CGM data, HbA1c, and Enlite sensor adherence between the different groups were performed using the Student's test. The threshold for statistical significance (*p*-value) was set at 5%. All statistical analyses were performed with the XLSTAT software.

Results

Characteristics of the population

In total, 62 T1D patients, aged 46.6 ± 14.8 years, with a diabetes duration of 27.8 ± 13.8 years and a body mass index of $26.6 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ were included in the study. The mean follow-up of total population was 28 ± 12 months. Compared to Group A ($n=21$), patients in Group B ($n=41$) were older and had longer disease duration and more frequent vascular complications. Characteristics of patients in Group C ($n=29$) and Group D ($n=33$) were comparable, except for vascular complications that were more frequent in Group C. Detailed patient characteristics are summarized in Table 1.

Treatment compliance

In the total population, sensor compliance was 92.8% [84.6–96.1] at baseline and 91.9% [69.8–96.7] ($p=0.015$) at 3 years of follow-up. In Groups B and D, sensor compliance increased from 93.4% [85.6–97.1] to 95.4% [87.8–97.3] and from 91.6% [84.1–96.6] to 93.4% [75.6–97.3], respectively, after 3 years of follow-up. In Groups A and C, sensor compliance decreased from 90.7% [81.4–94.2] to 70.2% [61.7–80.6] and from 93.1% [85.6–95.3] to 81.2% [65.9–93.8], respectively, after 3 years of follow-up. These changes were not statistically significant.

HbA1c evolution

In the total population, HbA1c decreased significantly from $7.7 \pm 0.8\%$ to $7.3 \pm 0.7\%$ ($p < 0.05$) and to $7.4 \pm 0.8\%$ ($p < 0.05$) at 6 months and 2 years, respectively, and then rose to $7.6 \pm 0.5\%$ at 3 years of follow-up (p , ns). After 2 and 3 years of follow-up, HbA1c decreased significantly from $8.3 \pm 0.4\%$ to $7.7 \pm 0.7\%$ ($p < 0.01$) and to $7.9 \pm 0.3\%$ ($p < 0.05$), respectively, in Group A and from $7.7 \pm 0.7\%$ to $7.2 \pm 0.8\%$ ($p < 0.05$) and to $7.5 \pm 0.5\%$ (p , ns), respectively, in Group D. The decrease in HbA1c in Groups B and C was not significantly different after 2 and 3 years of follow-up (Table 1).

CGM parameters

In Group D, TBR was 2.1% [0.6–4] at baseline and decreased to 1.1% [0.3–2.6] ($p<0.05$) at 6 months and to 0.5% [0–1.2] ($p=0.046$) at 3 years. TIR remained stable at around 64% in these patients. For Group C patients, TBR was 1.1% [0.6–2.2] at baseline, and 0.9% [0.3–1.9] and 1.2% [0–2.8] after 2 and 3 years of follow-up, respectively. After 6 months and 3 years, TIR decreased from 63.5% [57.1–70.5] to 55.7% [48–63.6] ($p<0.05$) and to 51.2% [43.4–62.6], ($p=0.27$), respectively, and TAR simultaneously increased from 35.6% [27.1–42.6] to 41.7% [34.8–49.6] ($p<0.05$) at 6 months.

Patients of Group B had a decrease in TBR from 2.2% [0.8–4.1] to 1.1% [0.2–3.4] ($p<0.05$) at 6 months and to 0.4% [0–1.6] ($p=0.37$) at 3 years. A non-significant increase in TAR was observed from 29.6% [24.3–38.3] to 34% [26–41.6] after 3 years of follow-up, while TIR remained stable.

After 2 years of follow-up, in Group A, TIR decreased from 62.5% [50.9–64] to 51.6% [43.7–56.9] and TAR increased from 36.6% [31.5–48.8] to 47.8% [41.7–56.1]. These changes were not statistically significant.

Glycemic variability, expressed by the coefficient of variation (CV), ranged from 33.3% to 30.8% at the end of the study in the total population, with a maximum of 34% at 6 months. Detailed data are shown in Tables 2 and 3.

Hyperglycemic and severe hypoglycemic events

No episodes of ketosis have been reported during the study period. In Group B, only 2 of 41 patients continued to experience severe hypoglycemia under PLGM. A reduction in severe hypoglycemia events from 1.62 to 0.05 events/patient/year was observed after 3 years of follow-up.

Discussion

In this 3-year longitudinal study, PLGM with the 640G Minimed system improved metabolic control of T1D patients, as evidenced by the reduction in HbA1c and hypoglycemic events including severe hypoglycemia, with a good treatment compliance.

Adherence to treatment is mandatory to achieve good therapeutic efficacy. There is very little real-life data on adherence in patients using the 640G system for prolonged periods.

In the study by Picard et al, in a population of 234 T1D patients treated with a SAP coupled with a CGM, the percentage of patients with good therapeutic adherence (defined as system use of more than 70%) decreased to 68.9% between the 3rd and 6th month of follow-up versus 86.1% between the 1st and 3rd month of follow-up [16]. In accordance with the recommendations, a sensor wear above 75% of time was associated with an improved glycemic control [17]. Compliance was very good in our total study population at 91.9 and was 95.4% in patients with severe hypoglycemic events at the end of follow-up. The maintenance of high compliance during the 3-year follow-up is most likely related to the fact that our patients had remote monitoring every 2 months in routine clinical practice.

We observed a significant improvement in HbA1c in the total population, particularly in patients with HbA1c $\geq 8\%$ during the 3 years of follow-up, with no increase in hypoglycemic events. In the literature, a variable impact of the 640G system on HbA1c has been reported. A similar improvement in HbA1c from 7.5% to 7% ($p < 0.02$) was observed in the real-life study by Tubili et al. [4], conducted in 71 T1D adults over a 5-year follow-up period. However, the time spent in hypoglycemia was not analyzed, and there was no significant reduction in severe hypoglycemia that could demonstrate therapeutic safety when improving HbA1c in real life. In the study by Gomez et al. [18], there was no change in HbA1c under 640G pump therapy with PLGM over 3 months of follow-up. Instead, Tsumeni et al. [15] observed a significant increase in HbA1c from $7.6 \pm 1.0\%$ to $7.8 \pm 1.1\%$ ($p = 0.01$), with a decrease in hypoglycemia, after 3 months of follow-up. This short-term degradation of HbA1c was explained by the presence of hyperglycemic excursions observed after the interruption of insulin delivery for preventing hypoglycemia.

The improvement in HbA1c observed in our study could be accounted for by the safety offered by the 640G device in terms of prevention of hypoglycemia, allowing insulin therapy to be

intensified while reducing the risk of hypoglycemia. It is also important to set up the device properly, especially with regard to the duration of stops before hypoglycemia and the total insulin dose to obtain maximum efficiency of the system.

As reported in a few prospective randomized studies, the use of PLGM in T1D significantly reduced hypoglycemic events, including severe hypoglycemia [1,3,13]. We found a downward trend in TBR over the 3 years of follow-up in all groups, with a statistically significant decrease in patients who switched to the 640G system at baseline and in those with severe hypoglycemia before PLGM use. Only 2/41 patients continued to have severe hypoglycemia at the end of follow-up. In agreement with these results, in the study by Choudhary et al. [13], the participants using PLGM had a TBR of 1.8%, while those using only a low glucose suspension function had a TBR of 2.1%. In the retrospective study by Zhong et al. [14], patients who switched from a Minimed Paradigm Veo pump with the suspend-on-low glucose function to the Minimed 640G with PLGM had a median change from 0.4 to 0.33 severe hypoglycemia/day ($p < 0.001$) after 1 year.

In our study, the lack of statistical significance regarding the decrease in TBR after 2 and 3 years could be explained by the insufficient size of the study population. Because some of the patients had previously been treated with a pump with suspend-on-low feature, it would have been very useful to have a larger number of patients in order to observe a statistically significant reduction in TBR over the long term.

Regarding the evolution of TAR, we did not observe any significant improvement during treatment with the 640G system in our patients. TAR decreased after 3 years in patients with severe hypoglycemia, while it remained stable in patients who switched to the 640G system at the beginning of the study. Few previous prospective studies [5,14,19,20] have shown a significant increase in daytime TAR ($>180\text{mg/dL}$) in different groups, with a simultaneous decrease in hypoglycemic events $<70\text{mg/dL}$ and $<55\text{mg/dL}$ in T1D adults after 6 months of treatment. Similarly, in their 12-month retrospective study, Tsunemi et al. [15] observed a significant increase in TAR $>180\text{mg/dL}$ along with a significant reduction in TBR $<50\text{mg/dL}$ and a non-significant decrease in TBR $<70\text{mg/dL}$ after 3 months of follow-up. According to the authors, this increase in TAR was related to hyperglycemia observed after the predictive suspension of insulin delivery by the pump and to the inappropriate consumption of carbohydrate substances by some patients in order to correct hypoglycemia. Regarding TIR in

our patients, it should be noted that we did not find any increase as described by Battelino et al. [17], considering the significant decrease in HbA1c.

The lack of significant improvement in TIR and TAR could be related to the fact that each CGM data collection corresponded to a 15-day period and therefore did not reflect the HbA1c value, which represented the average blood glucose level of the 3 months preceding collection date. In addition, it is difficult to directly influence the time spent in hyperglycemia with the PLGM function. However, correct configuration of the insulin pump, with an increase of the daily insulin dose, would indirectly limit the TAR. Furthermore, it is essential to properly understand the system's functionality and to let the system operate in order to limit the time spent in hyperglycemia. This implies a good therapeutic education on the use of the system before its implementation. Interestingly, no significant increase in TBR was observed in patients already treated for at least 6 months with the 640G system before study initiation, which would imply a glycemic control from baseline.

Our study has some limitations. Aside from biases related to the retrospective design of the study, its main limitation was the small number of patients included for 2 to 3 years of follow-up, which did not allow for statistical significance to be reached. Another limitation is the 15-day restricted period for each CGM data collection, which did not allow correlating the TIR and TAR results with those of HbA1c. The third limitation is the single-center study design. Nevertheless this configuration combined with structured remote monitoring, allowed us to obtain a very good therapeutic compliance.

However, to our knowledge, this was the longest real-life study with the PLGM Minimed 640G system assessing simultaneously HbA1c, CGM parameters, and treatment compliance.

CONCLUSION

PLGM with the 640G insulin pump improved glycemic control in unbalanced T1D patients and reduced severe hypoglycemia in patients with brittle diabetes over the long term in a real-life setting. The very good treatment compliance promotes enhanced therapeutic efficiency. Improved results are currently being obtained with the recently introduced insulin closed-loop delivery system. However, given the existing reimbursement limitations, particularly in

France, and the challenges of implementing such a system in patients with difficulties to count carbohydrates, PLGM with the 640G system remains a good treatment alternative in T1D patients with high glycemic variability and/or those whose glycemic target is not reached.

References:

1. IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur:https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. Mar 2019;62(3):408-17.
3. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. Apr 2017;376(15):1419-29.
4. Tubili C, Pollakova D, Nardone MR, Di Folco U. Predictive Low Glucose Suspend Algorithm in Real Life: A Five-Year Follow-Up Retrospective Analysis. *J Diabetes Sci Technol*. Aug 2020;1932296820952107.
5. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, Lablanche S, Castañeda J, de Portu S, et al. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Jun 2019;7(6):462-72.
6. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. 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*. Oct 2019;16(10):845-53.
7. Renard E, Ikegami H, Daher Vianna AG, Pozzilli P, Brette S, Bosnyak Z, et al. The SAGE study: Global observational analysis of glycaemic control, hypoglycaemia and diabetes management in T1DM. *Diabetes Metab Res Rev*. Oct 2021;37(7):e3430.
8. Benhamou P-Y, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, 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*. May 2019;1(1):e17-25.

9. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. Oct 2018;392(10155):1321-9.
10. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther*. Jun 2020;11(6):1251-69.
11. Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. Jan 2017;11(1):50-8.
12. Katayama A, Tone A, Watanabe M, Teshigawara S, Miyamoto S, Eguchi J, et al. The hypoglycemia-prevention effect of sensor-augmented pump therapy with predictive low glucose management in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: a short-term study. *Diabetol Int*. Apr 2020;11(2):97-104.
13. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castañeda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med*. Sept 2019;36(9):1100-8.
14. Zhong A, Choudhary P, McMahon C, Agrawal P, Welsh JB, Cordero TL, et al. Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed® 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther*. Oct 2016;18(10):657-63.
15. Tsunemi A, Sato J, Kurita M, Wakabayashi Y, Waseda N, Koshibu M, et al. Effect of real-life insulin pump with predictive low-glucose management use for 3 months: Analysis of the patients treated in a Japanese center. *J Diabetes Investig*. Nov 2020;11(6):1564-9.
16. Picard S, Hanaire H, Baillot-Rudoni S, Gilbert-Bonnemaison E, Not D, Reznik Y, et al. Evaluation of the Adherence to Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Pump Therapy: The SENLOCOR Study. *Diabetes Technol Ther*. Mar 2016;18(3):127-35.

17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. Aug 2019;42(8):1593-603.
18. Gómez AM, Henao DC, Taboada LB, Leguizamón G, Rondón MA, Muñoz OM, et al. Impact of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management on hypoglycemia and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: 1-year follow-up. *Diabetes Metab Syndr*. Aug 2019;13(4):2625-31.
19. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2018;41(2):303-10.
20. Beato-Víbora PI, Gil-Poch E, Galán-Bueno L, Lázaro-Martín L, Arroyo-Díez FJ. The Incremental Benefits of the Predictive Low-Glucose Suspend Function Compared to the Low-Glucose Suspend Function as Automation Against Hypoglycemia in Sensor-Augmented Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. Jul 2018;12(6):1241-3.

Tables

Patients	Total population	Group A HbA1c \geq 8%	Group B Severe hypoglycemia	<i>P</i> §	Group C 640G with PLGM before baseline	Group D 640G with PLGM initiation at baseline	<i>P</i> #
n	62	21	41	-	29	33	-
Men / women (n)	35/27	8/13	27/14	-	12/17	23/10	-
Age (years)	46.6 \pm 14.8	41 \pm 15.7	49.5 \pm 13.7	<0.05	42.6 \pm 15.0	49.8 \pm 14.3	0.07
BMI (kg/m ²)	26.6 \pm 5	26.2 \pm 6.1	26.8 \pm 4.5	0.4	26.0 \pm 5.3	27.6 \pm 5.4	0.3
HbA1c (%)	7.7 \pm 0.7	8.3 \pm 0.4	7.4 \pm 0.7	0.0001	7.7 \pm 0.8	7.7 \pm 0.7	0.8
Diabetes duration (years)	27.8 \pm 13.4	23.0 \pm 12.6	30.3 \pm 13.4	<0.05	27.3 \pm 12.8	28.3 \pm 14.4	0.9
Micro- and macroangiopathy (%)	38 (61.3)	10 (47.6)	28 (68.3)	<0.0001	19 (65.5)	19 (57.6)	<0.0001
Treatment: n (%)							
• 640G pump with PLGM before baseline	29 (47)	10 (47.6)	19 (46.3)	<0.0001	-	-	-
• 640G with PLGM initiation at baseline	33 (53)	11 (52.4)	22 (53.7)	<0.0001	-	-	-
Treatment duration under 640G pump with PLGM (months)	28 \pm 12	26 \pm 11	29 \pm 12.8	0.5	23.2 \pm 12.7	31.5 \pm 10.7	0.9

Table 1: Baseline characteristics of the total population and of each group

BMI: body mass index, PLGM: predictive low-glucose management. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) or as number of cases (percentage). *P*§: comparison between Groups A and B at baseline. *P*#: Comparison between Groups C and D at baseline.

	Group A					Group B				
Follow-up period (years)	0	0.5	1	2	3	0	0.5	1	2	3
n	21	20	16	12	4	41	38	34	29	8
Sensor use (%)	77.2 (81.4–94.2)	85.2 (74–92.2)	79.5 (69.7–90.6)	83.5 (76.3–89.9)	70.2 (61.7–80.6)	93.4 (85.6–97.1)	93.1 (85–96.9)	92.3 (85.3–97.1)	93.2 (88.2–95)	95.4 (87.8–97.3)
TAR: >180mg/dL	36.6 (31.5–48.8)	45.5 (35.1–51.2)	39.7 (30.2–47.3)	47.8 (41.7–56.1)	60.3 (48–70)	29.6 (24.3–38.3)	34 (26–41.6)	34.9 (28.9–42.8)	32.3 (26.2–40.5)	25.5 (20.3–42.5)
TIR: 70–180mg/dL	62.5 (50.9–64)	54 (45.9–62)	59.1 (52.3–68.8)	51.6 (43.7–56.9)	38.4 (30–49.6)	64.2 (60–74)	63.3 (56.8–74)	63.2 (56.4–68.7)	66.3 (58.6–70.3)	70.7 (57.5–78.5)
TBR: <70mg/dL	1.1 (0.4–2.7)	1.1 (0.3–2.4)	0.7 (0.2–1.8)	0.8 (0.4–2)	0.9 (0.1–1.9)	2.2 (0.8–4.1)	1.1(*) (0.2–3.4)	1.5 (0.3–2.6)	1 (0.2–2.5)	0.4 (0–1.6)

Table 2: Evolution of continuous glucose measurement according to the indication of SAP therapy with PLGM during the 3 years of follow-up. Group A: patients with HbA1c $\geq 8\%$; Group B: patients who had at least one severe hypoglycemia in the year before treatment with the 640G system.

(TIR) time-in-range; (TBR) time-below-range; (TAR) time-above-range; (PLGM) predictive low-glucose management. Data are presented as median (25th–75th percentile). * $p < 0.05$ (6 months versus T₀).

	Group C					Group D				
Follow-up period (years)	0	0.5	1	2	3	0	0.5	1	2	3
n	29	25	21	15	4	33	33	29	26	8
Sensor use (%)	93.1 (85.6–95.3)	92.2 (84.6–95.9)	92.1 (83.3–97.8)	89.6 (84.8–91.8)	81.2 (65.9–93.8)	82.2 (84.1–96.6)	87.3 (79.7–94.4)	88.1 (81.1–94.4)	93.2 (79.9–94.9)	93.4 (75.6–97.3)
TAR: >180mg/dL	35.6 (27.1–42.6)	41.7(*) (34.8–49.6)	39.2 (30.6–48.8)	40.6 (27.9–46.5)	47.5 (36.5–54.7)	32 (24.5–42)	34.2 (26.8–41.7)	35.4 (28.3–43.7)	32.6 (29.3–44.3)	31.8 (24.4–49)
TIR: 70–180mg/dL	63.5 (57.1–70.5)	55.7(*) (48–63.6)	60.8 (50.7–68)	58.6 (53–71)	51.2 (43.4–62.6)	64 (56.7–72.5)	63.4 (58.1–70.4)	62.5 (56.1–69)	64.7 (53.6–68)	64 (51.1–74.6)
TBR: <70mg/dL	1.1 (0.6–2.2)	1.1 (0.2–3.7)	0.8 (0.3–2.2)	0.9 (0.3–1.9)	1.2 (0–2.8)	2.1 (0.6–4)	1.1(*) (0.3–2.6)	1.5 (0.2–3)	0.9 (0.2–2.4)	0.5 (0–1.2)

Table 3: Evolution of continuous glucose measurement according to type of treatment at study initiation during the 3 years of follow-up. Group C: patients who were already treated with the 640G system before the start of the study; Group D: patients who switched to the 640G system at the beginning of the study.

(TIR) time-in-range; (TBR) time-below-range; (TAR) time-above-range; (PLGM) predictive low-glucose management. Data are presented as median (25th–75th percentile). * $p < 0.05$ (6 months versus T₀).

Figures:

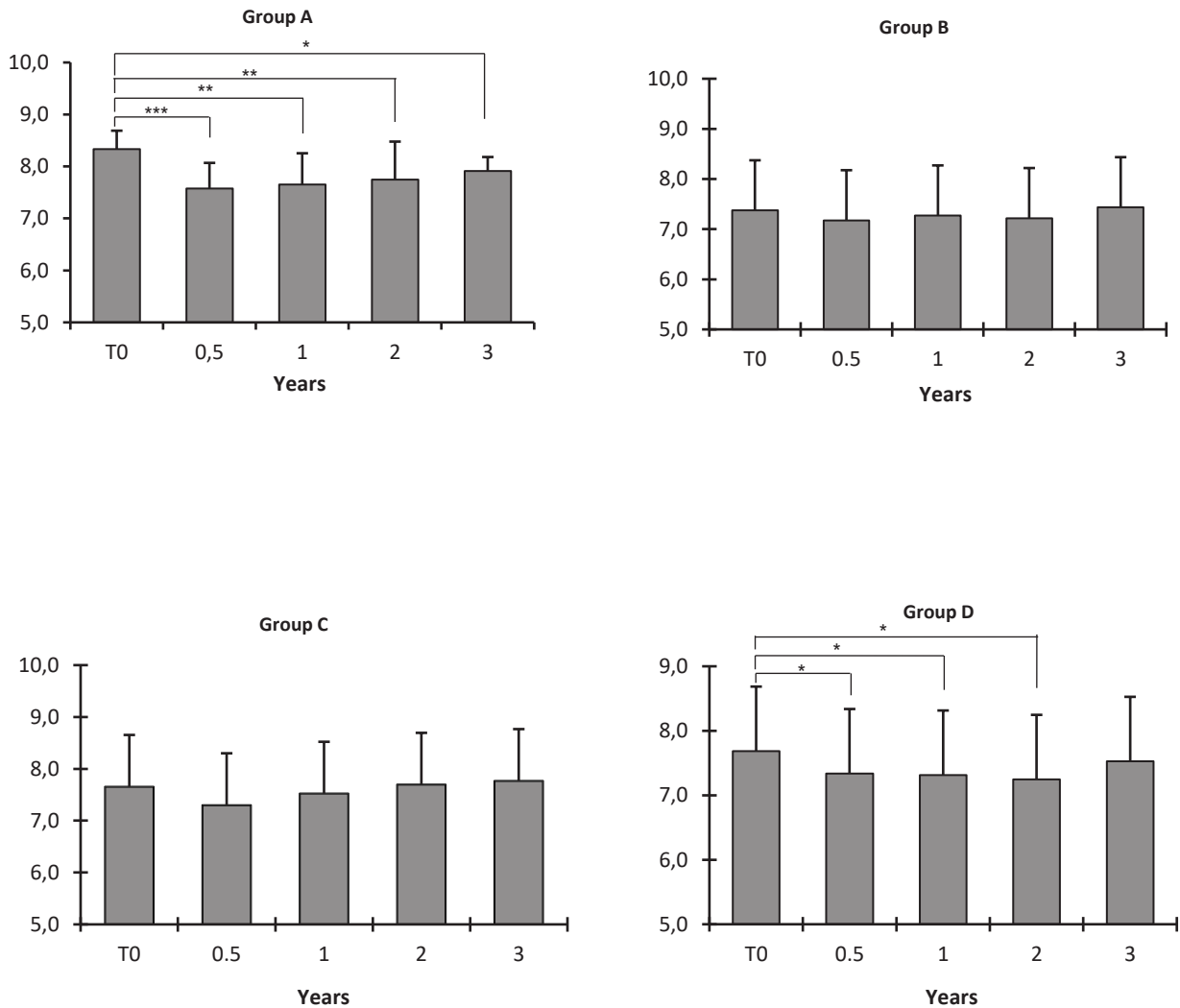


Figure 1: Evolution of HbA1c during the 3 years of follow-up in the different groups.

Data are presented as mean±SD. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

Group A: patients with HbA1c $\geq 8\%$; Group B: patients who had at least one severe hypoglycemia in the year before treatment with the 640G system; Group C: patients who were already treated with the 640G system before the start of the study; Group D: patients who switched to the 640G system at the beginning of the study.

III. DISCUSSION GENERALE

Dans cette étude longitudinale de 3 ans, le traitement par le système 640G Minimed a amélioré le contrôle métabolique des patients diabétiques de type 1, comme en témoigne l'amélioration de l'hémoglobine glyquée et la baisse des événements hypoglycémiques, y compris l'hypoglycémie sévère, en association avec une bonne observance thérapeutique.

L'observance du traitement est indispensable pour obtenir un bon contrôle métabolique car la technologie à elle seule ne permet d'obtenir l'efficacité thérapeutique optimale. Elle nécessite une participation active du patient. Dans la littérature, il existe très peu de données de vraie vie sur l'observance thérapeutique chez les patients DT1 utilisant le système 640G de façon prolongée.

Dans l'étude de Picard et al, sur une population de 234 patients DT1 traités par une pompe externe à insuline couplée à une MCG, le pourcentage de patients ayant une bonne adhérence thérapeutique (définie comme une utilisation du système supérieure à 70%) a diminué à 68,9% entre le 3ème et le 6ème mois de suivi contre 86,1% entre le 1er et le 3ème mois de suivi (82). Conformément aux recommandations, un port du capteur supérieur à 75% du temps était associé à une amélioration du contrôle glycémique (24). L'observance thérapeutique était très satisfaisante dans notre population totale et s'élevait à 95,4 % à la fin du suivi chez les patients présentant des événements hypoglycémiques sévères. Le maintien d'une observance thérapeutique très satisfaisante pendant les 3 années du suivi a été favorisée par la télésurveillance mise en place de façon très structurée en pratique clinique courante pour nos patients. Plus précisément, une infirmière de recherche clinique dédiée téléchargeait tous les 2 mois : les données de MCG via la plateforme Carelink, les doses d'insulines correspondantes à la période d'enregistrement. Elle réalisait également la formation technique des patients pour l'utilisation du logiciel Carelink et servait d'interface entre le patient et le médecin pour la transmission des modifications thérapeutiques prescrites. Cette approche thérapeutique a permis de fournir un accompagnement thérapeutique personnalisé pour chaque patient et s'inscrivait comme un complément des visites médicales spécialisées biannuelle.

Nous avons observé une amélioration significative de l'HbA1c dans la population totale, en particulier chez les patients du groupe A ayant une HbA1c $\geq 8\%$, au cours des 3 années de suivi, sans augmentation des événements hypoglycémiques. Dans la littérature, l'impact du traitement par le système 640G sur l'HbA1c est variable. Une amélioration similaire de l'HbA1c de 7,5 % à 7 % ($p < 0,02$) a été observée dans l'étude rétrospective de Tubili et al. (4), menée chez 71 adultes diabétiques de type 1 sur une période de suivi de 5 ans. Cependant, le temps passé en hypoglycémie n'avait pas été analysé, et il n'y avait pas eu de réduction significative des hypoglycémies sévères pouvant confirmer la sécurité thérapeutique lors de l'amélioration de l'HbA1c. Dans l'étude de Gomez et al. (83), l'HbA1c restait stable après trois mois de traitement par le système Minimed 640G chez les patients diabétiques de type 1 précédemment traités par une pompe externe à insuline avec la fonction d'arrêt d'administration de l'insuline à l'hypoglycémie. Par contre, Tsumeni et al. (81) ont observé une augmentation significative de l'HbA1c de $7,6 \pm 1,0\%$ à $7,8 \pm 1,1\%$ ($p = 0,01$), avec une diminution des hypoglycémies, après 3 mois de suivi. La durée d'arrêts avant l'hypoglycémie était seulement de 78 minutes par jour. Selon les auteurs, cette dégradation à court terme de l'HbA1c s'explique par la présence d'excursions hyperglycémiques observées après la suspension de l'administration d'insuline pour prévenir les hypoglycémies.

L'amélioration de l'HbA1c observée dans notre étude pourrait s'expliquer par la sécurité thérapeutique offerte par le système Minimed 640G en termes de prévention de l'hypoglycémie permettant d'intensifier l'insulinothérapie et par la télésurveillance qui a permis d'offrir un ajustement des doses d'insulines tous les 2 mois. Il est également important de tenir compte du paramétrage du système Minimed 640G notamment en ce qui concerne la durée des arrêts avant hypoglycémie et la dose totale d'insuline pour obtenir une efficacité maximale du système et agir indirectement sur les excursions hyperglycémiques. Chez nos patients, la majoration des besoins en insuline était effectuée de manière à obtenir une durée totale d'arrêts avant l'hypoglycémie autour de 2h30 au maximum. Des travaux sont en cours afin de déterminer les paramètres de réglage de la pompe nécessaires pour obtenir un équilibre glycémique optimal avec la réduction des hypoglycémies et la réduction autant que possible l'hyperglycémie en agissant indirectement sur le TAR.

Comme l'ont rapporté quelques études prospectives randomisées, l'utilisation de la fonction d'arrêt prédictif d'administration de l'insuline pour le contrôle de l'hypoglycémie chez les

patients DT1 a permis de réduire de manière significative les événements hypoglycémiques, y compris les hypoglycémies sévères (36,38,70). Nous avons constaté une tendance à la baisse du TBR au cours des 3 années de suivi dans tous les groupes avec une diminution statistiquement significative chez les patients qui ont initié le traitement par le système 640G au début de l'étude et chez ceux qui présentaient une hypoglycémie sévère avant l'utilisation du PLGM. Seuls 2/41 patients ont continué à présenter une hypoglycémie sévère à la fin du suivi. En accord avec ces résultats, dans l'étude de Choudhary et al. (13), les patients qui utilisaient ce système avaient un TBR de 1,8 %, tandis que ceux qui n'utilisaient qu'une fonction de suspension de l'insuline lors de l'hypoglycémie avaient un TBR de 2,1 %. Dans l'étude rétrospective de Zhong et al. (80), chez les patients qui sont passés d'une pompe Minimed Paradigm Veo ayant la fonction de suspension d'administration de l'insuline à l'hypoglycémie au système Minimed 640G, on observait une baisse de la valeur médiane de 0,4 à 0,33 hypoglycémie sévère/jour ($p < 0,001$) après 1 an.

Dans notre étude, l'absence de signification statistique concernant la diminution du TBR après 2 et 3 ans pourrait s'expliquer par la faible taille de la population étudiée pendant ces périodes. De plus, étant donné que certains des patients étaient précédemment traités par une pompe ayant la fonction de suspension d'administration de l'insuline à l'hypoglycémie (Minimed paradigm Veo), il aurait été très utile de disposer d'un plus grand nombre de patients afin d'observer une réduction statistiquement significative du TBR jusqu'à 3 ans du suivi.

En ce qui concerne l'évolution du TAR, les résultats sont variables selon les différents groupes. De manière générale, nous n'avons pas observé d'amélioration statistiquement significative chez nos patients. Nous avons noté une tendance à la baisse du TAR après 2 et 3 ans du suivi chez les patients souffrant d'hypoglycémie sévère, alors qu'il est resté stable chez les patients qui ont initié le traitement par le système 640G au début de l'étude. Pour les patients ayant une $HbA1c \geq 8\%$ et ceux qui étaient déjà traités par le système Minimed 640G avant le début de l'étude, le TAR augmentait de manière non significative à 2 et 3 ans du suivi.

Quelques études prospectives antérieures (5,14,17,18) ont montré une augmentation significative du TAR diurne ($>180\text{mg/dL}$) dans différents groupes, avec une diminution simultanée des événements hypoglycémiques $<70\text{mg/dL}$ et $<55\text{mg/dL}$ chez les adultes DT1 après 6 mois de traitement. De même, dans leur étude rétrospective, Tsunemi et al. (15) ont

observé une augmentation significative du TAR >180mg/dL associée à une réduction significative du TBR <50mg/dL après 3 mois de suivi. Selon les auteurs, cette augmentation du TAR était liée à l'hyperglycémie observée après la suspension automatique prédictive de l'administration d'insuline par la pompe et à une consommation inappropriée de substances glucidiques par certains patients afin de corriger l'hypoglycémie.

Battelino et al. ont décrit une majoration du TIR lors de la réduction de l'HbA1c (24). Cette majoration significative du TIR n'a pas été observée chez nos patients. L'absence d'amélioration significative du TIR et du TAR simultanément à la réduction significative de l'HbA1c pourrait être liée au fait que chaque collecte de données de mesure continue du glucose correspondait à une période de 15 jours et ne reflétait donc pas la valeur HbA1c, qui représente la glycémie moyenne des 3 mois précédant la date de collecte.

Il est difficile d'influencer directement le temps passé en hyperglycémie avec la fonction d'arrêt du débit basal d'insuline pour prévenir de l'hypoglycémie. Cependant, une configuration correcte de la pompe à insuline avec une augmentation de la dose quotidienne d'insuline permettrait de limiter indirectement le temps passé au-dessus de la cible (TAR). Par ailleurs, il est essentiel pour le patient, de bien comprendre les fonctionnalités du système et de le laisser fonctionner afin de limiter le temps passé en hyperglycémie. Ceci implique une bonne éducation thérapeutique sur l'utilisation du système avant sa mise en place.

Il est intéressant de noter qu'aucune augmentation significative du TBR n'a été observée chez les patients déjà traités depuis au moins 6 mois avec le système Minimed 640G avant le début de l'étude, ce qui impliquerait un contrôle glycémique par rapport à la ligne de base.

Notre étude présente certaines limites. Outre les biais liés à la qualité rétrospective de l'étude et monocentrique, sa principale limite est le faible nombre de patients inclus pour 2 à 3 ans de suivi, ce qui n'a pas permis de mettre en évidence la significativité statistique au long terme pour la baisse du TBR. Une autre limite est la période restreinte de 15 jours pour chaque collecte de données de mesure continue du glucose, qui n'a pas permis de corréler les résultats TIR et TAR avec ceux de l'HbA1c. Afin d'évaluer plus finement l'impact du système Minimed 640G, des travaux sont en cours pour le calcul du coefficient de variation (CV) au sein des différents groupes d'étude.

Notre étude a permis d'évaluer l'observance thérapeutique, l'impact du système Minimed 640G sur l'HbA1c et les paramètres MCG chez les patients DT1 dans les conditions de vie réelle sur une période prolongée.

IV. CONCLUSION

Le diabète de type 1 est une affection fréquente qui représente environ 10% des cas de diabète en France. Son incidence s'accroît au fil des années notamment dans la population jeune avec un pic observé vers l'âge de 10- 11 ans.

Il a été largement démontré que le déséquilibre glycémique est associé à un risque majeur de complications chroniques responsables d'une altération majeure de la qualité de vie. On observe une réduction de l'espérance de vie d'environ 16 ans chez les personnes ayant le diabète de type 1 comparativement une population non diabétique lorsqu'il survient avant l'âge de 10 ans. Cette baisse de l'espérance de vie est principalement liée aux maladies du système circulatoire et aux cardiopathies ischémiques. De plus, il existe une surmortalité cardiovasculaire résiduelle chez les patients diabétiques de type 1 équilibrés même en l'absence des facteurs de risque traditionnels.

L'étude DCCT a démontré le bénéfice clinique de l'équilibre glycémique sur la prévention des complications au long cours par une insulinothérapie intensive. L'obstacle majeur pour la mise en œuvre de cette approche thérapeutique était la majoration des événements hypoglycémiques surtout en présence d'une importante variabilité glycémique. Cet obstacle a été progressivement révolutionné grâce à l'arrivée des technologies innovantes telles que la mesure continue du glucose, la thérapie par pompe à insuline couplée aux capteurs de mesure de glucose avec des algorithmes de gestion préventive des hypoglycémies, puis tout récemment l'intégration d'algorithmes de gestion préventive à la fois d'hypoglycémie et d'hyperglycémie dans les pompes à insuline couplées aux capteurs ou systèmes de boucles fermées. A côté de l'évolution de ces technologies de délivrance d'insuline dotées d'une intelligence artificielle, se trouvent également le développement des technologies numériques qui permettent d'intégrer la télésurveillance dans le parcours du soin afin de

maintenir un accompagnement médical, en particulier pour les patients dont les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

En France, le dispositif largement disponible et remboursé par l'assurance maladie est un système hypominimizer visant à réduire de façon préventive les hypoglycémies dans le diabète de type 1. C'est dans cet objectif que s'inscrit le traitement par le système Minimed 640G.

Quelques études randomisées prospectives ont démontré l'efficacité du traitement par le système Minimed 640G dans le diabète de type 1. L'efficacité de ce traitement en vie réelle au long cours est très peu décrite.

A notre connaissance, notre étude est l'évaluation de vraie vie la plus longue du traitement par système Minimed 640G doté d'un algorithme prédictif du contrôle de l'hypoglycémie prenant en compte à la fois : (i) l'évolution de l'observance thérapeutique chez le patient diabétique de type 1, (ii) l'impact sur l'HbA1c, (iii) l'analyse des données de mesure continue du glucose et les hypoglycémies sévères.

Cette étude rétrospective réalisée entre mai 2015 et mars 2020 dans le service d'Endocrinologie Diabète et Nutrition des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, a inclus des patients diabétiques de type 1, âgés d'au moins 18 ans, traités par le système Minimed 640G introduit soit pour un déséquilibre glycémique avec une HbA1c $\geq 8\%$, soit pour la présence d'au moins une hypoglycémie sévère dans l'année précédant l'initiation du système Minimed 640G.

Les patients ont été repartis en différents groupes. Selon l'indication du début du traitement par le système 640G, nous avons distingué les patients ayant une HbA1c $\geq 8\%$ ou groupe A et les patients ayant eu au moins une hypoglycémie sévère dans l'année précédant la mise en place du traitement ou groupe B. Selon le type de traitement à l'initiation de l'étude, nous avons distingué : les patients déjà traités par le dispositif Minimed 640G avant le début de l'étude ou groupe C et les patients qui sont passés au traitement par le dispositif Minimed 640G au début de l'étude ou groupe D. Tous les patients ont bénéficié d'un télésuivi avec analyses

des courbes de mesure continue du glucose tous les 2 mois, donnant lieu si nécessaire à un ajustement des doses d'insuline.

Les paramètres suivants ont été recueillis et analysés à l'initiation de l'étude, à 6 mois, puis annuellement durant la période de suivi : l'observance thérapeutique estimée par le pourcentage de port du capteur de mesure continue du glucose Enlite, l'HbA1c, les données de mesure continue du glucose : temps dans la cible 70 – 180 mg/dl (TIR), le temps au-dessus de la cible >180 mg/dl (TAR), le temps en-dessous de la cible < 70 mg/dl (TBR) et les épisodes hypoglycémiques sévères.

Au total, 72 patients ont été inclus et 10 patients ont été exclus en raison de données manquantes. Les 62 patients analysés étaient âgés en moyenne de 46,6 ans avec une durée moyenne d'ancienneté du diabète 27,8 ans et une durée moyenne de suivi de 28 mois.

L'observance thérapeutique dans la population totale était très satisfaisante et se maintenait à 91,9 % [69,8-96,7] à 3 ans du suivi. Nous avons observé des variations entre les différents groupes concernant la compliance thérapeutique. Ainsi, les patients du groupe B ayant des hypoglycémies sévères et ceux du groupe D qui sont passés au système Minimed 640 G au début de l'étude avaient une observance thérapeutique qui augmentait respectivement jusqu'à 95,4 % [87,8 - 97,3] et 93,4 % [75,6-97,3] à 3 ans du suivi.

Tandis que, les patients du groupe A ayant une HbA1c \geq 8% et ceux du groupe C qui étaient déjà traités par le système Minimed 640G avant le début de l'étude, avaient une observance thérapeutique qui diminuait respectivement jusqu'à 70,2 % [61,7- 80,6] et 81,2 % [65,9 - 93,8] à 3 ans du suivi.

Nous avons noté une réduction de l'HbA1c sous le traitement par le système 640G dans la population totale : de $7,7 \pm 0,8\%$ à $7,3 \pm 0,7\%$ à 6 mois ($p < 0,05$), à $7,4 \pm 0,8\%$ à 2 ans ($p < 0,05$), suivie une majoration à $7,6 \pm 0,5\%$ à 3 ans de suivi (p , ns).

Il est intéressant de noter que l'amélioration significative de l'HbA1c persistait jusqu'à la fin du suivi sous le traitement par le système Minimed 640G chez les patients du groupe A qui avaient une HbA1c \geq 8%, notamment : de $8,3 \pm 0,4\%$ à $7,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$) à 1 an, puis à $7,9 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$) à 3 ans du suivi. Pour les patients qui sont passés au traitement par le système Minimed 640G au début de l'étude : l'HbA1c diminuait de $7,7 \pm 0,7\%$ à $7,3 \pm 0,7\%$ à 1 an ($p <$

0,05), à $7,2 \pm 0,8$ % ($p < 0,05$) à 2 ans, ensuite s'élevait à $7,5 \pm 0,5$ (p, ns) à 3 ans du suivi. Nous n'avons pas observé de variation significative de l'HbA1c dans les groupes B et C.

L'analyse des données de mesure continue du glucose montre une réduction des événements hypoglycémiques y compris des hypoglycémies sévères qui n'était pas associée à une dégradation de l'équilibre glycémique. La variabilité glycémique diminuait de 33,3 % à 30,8 % à la fin de l'étude dans la population totale.

En effet, chez les patients du groupe D qui ont débuté le traitement par le dispositif 640G à l'initiation de l'étude, une diminution du TBR a été observée de 2,1% [0,6-4] à 1,1% [0,3-2,6], ($p < 0,05$) à 6 mois et à 0,5% [0-1,2] à 3 ans (p, ns), sans changement significatif du TIR ou du TAR. Le TIR est resté stable autour de 64% chez ces patients.

De même, les patients du groupe B ayant des hypoglycémies sévères avaient une diminution du TBR de 2,2% [0,8 - 4,1] à 1,1% [0,2 - 3,4] à 6 mois ($p < 0,05$) et à 0,4% [0 - 1,6] à 3 ans (p, ns). Nous avons également noté une réduction des événements d'hypoglycémies sévères de 1,62 à 0,05 hypoglycémie sévère /patient/an sous le traitement par le dispositif 640 G.

Pour les patients du groupe C déjà traités par la pompe 640 G avant le début de l'étude, le TBR ne variait pas de manière significative et se maintenait à 1,2% [0 -2,8] à 3 ans versus 1,1% [0,6-2,2] au début de l'étude.

Notre étude suggère l'intérêt clinique du dispositif 640G en vie réelle et au long terme pour améliorer le contrôle glycémique global chez le diabétique de type 1 déséquilibré et pour réduire les événements hypoglycémiques chez le diabétique de type 1 à haut risque d'hypoglycémie. La compliance au traitement est essentielle pour obtenir une meilleure efficacité thérapeutique.

Par ailleurs, le dispositif 640G n'a pas permis de réduire le TAR chez nos patients. L'absence de fonctionnalités pour agir directement sur les excursions hyperglycémiques est un facteur limitant. Il s'agit essentiellement d'un système de gestion préventive des hypoglycémies.

De meilleurs résultats sont actuellement obtenus avec l'arrivée des boucles fermées hybrides qui intègrent en plus un algorithme de gestion des excursions hyperglycémiques. Leur mise en place requiert un certain nombre de prérequis dont la maîtrise de l'insulinothérapie

fonctionnelle. En présence de difficulté à réaliser l'insulinothérapie fonctionnelle chez les patients diabétiques de type 1 ayant une haute variabilité glycémique et/ou dont l'objectif glycémique n'est pas atteint, le système 640G reste une bonne alternative thérapeutique.

VU

Strasbourg, le... 25/03/2022

Le président du jury de thèse

Professeur... WESSLER Laurence



VU et approuvé

Strasbourg, le... 28 MARS 2022

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA

Faculté de Médecine, Maïeutique
et Sciences de la Santé
Le Premier Vice-Doyen
Philippe DERUELLE

P.O

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

1. IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK-9th edition.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
2. Santé publique France. Épidémiologie du diabète de type 1 et de ses complications en juin 2018 [Internet]. Santé Publique France. 2018 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-du-diabete-de-type-1-et-de-ses-complications>
3. Les chiffres du diabète en France | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
4. Santé Publique France. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. 2021 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
5. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. juin 2016;387(10035):2340-8.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. avr 2017;376(15):1407-18.
7. Épidémiologie du diabète [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>
8. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. janv 2015;313(1):37-44.

9. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. avr 2017;135(16):1522-31.
10. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, Berteussen LM, Sandvik L, Joner G, et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabetic Medicine*. 2017;34(1):56-63.
11. Groop P-H, Thomas M, Feodoroff M, Forsblom C, Harjutsalo V, FinnDiane Study Group. Excess Mortality in Patients With Type 1 Diabetes Without Albuminuria-Separating the Contribution of Early and Late Risks. *Diabetes Care*. avr 2018;41(4):748-54.
12. Matuszewski W, Baranowska-Jurkun A, Stefanowicz-Rutkowska MM, Modzelewski R, Pieczyński J, Bandurska-Stankiewicz E. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina (Kaunas)*. avr 2020;56(4):164.
13. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. *Médecine des Maladies Métaboliques*. avr 2011;5(2):208-22.
14. Fosse S, Hartemann-Heurtier A, Jacqueminet S, Ha Van G, Grimaldi A, Fagot-Campagna A. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2009;26(4):391-6.
15. *IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf* [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
16. *2019_fiche_diabete.pdf* [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019_fiche_diabete.pdf
17. Willis WD, Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aslam A. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. févr 2013;13(1):123-30.
18. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Agliatoro A, Chiambretti A, et al. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and

nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. mars 2017;27(3):209-16.

19. Hypoglycémies sévères : un impact médico-économique important | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/hypoglycemies-severes-un-impact-medico-economique-important>

20. Chevalier N, Böhme P, Durand-Lugger A-S, Bassand A, Vouillarmet J. O72 Fréquence, prise en charge et coût médico-économique des hypoglycémies sévères gérées par le SAMU: résultats de l'étude nationale multicentrique HYPO15. *Diabetes & Metabolism*. avr 2015;41:A20.

21. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. mai 2016;39(5):686-93.

22. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B, et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. juin 2017;40(6):777-83.

23. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021. 2021;44:12.

24. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. août 2019;42(8):1593-603.

25. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. janv 2017;317(4):379-87.

26. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. janv 2017;317(4):371-8.

27. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther.* sept 2016;18(9):532-8.
28. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* déc 2017;40(12):1631-40.
29. Renard E, Ikegami H, Daher Vianna AG, Pozzilli P, Brette S, Bosnyak Z, et al. The SAGE study: Global observational analysis of glycaemic control, hypoglycaemia and diabetes management in T1DM. *Diabetes Metab Res Rev.* oct 2021;37(7):e3430.
30. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* juin 2015;38(6):971-8.
31. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther.* févr 2019;21(2):66-72.
32. Haute autorité de santé. Pompes à insuline externes, portables et programmables. déc 2021;3.
33. Stylos connectés : vers une meilleure prise en charge des patients traités par multi-injections [Internet]. *Diabétologie Pratique.* 2021 [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0040001-stylos-connectes-vers-meilleure-prise-en-charge-patients-traites-multi>
34. Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Hellman J. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technol Ther.* oct 2020;22(10):709-18.
35. Sy SL, Munshi MM, Toschi E. Can Smart Pens Help Improve Diabetes Management? *J Diabetes Sci Technol.* oct 2020;1932296820965600.

36. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, Lablanche S, Castañeda J, de Portu S, et al. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2019;7(6):462-72.
37. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care.* août 2018;41(10):2155-61.
38. Habteab A, Castañeda J, de Valk H, Choudhary P, Bosi E, Lablanche S, et al. Predicting Factors Associated with Hypoglycemia Reduction with Automated Predictive Insulin Suspension in Patients at High Risk of Severe Hypoglycemia: An Analysis from the SMILE Randomized Trial. *Diabetes Technol Ther.* sept 2020;22(9):681-5.
39. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Médecine des Maladies Métaboliques.* sept 2020;14(5):S1-40.
40. Benhamou P-Y, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, 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.* mai 2019;1(1):e17-25.
41. Amadou C, Franc S, Benhamou P-Y, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, et al. 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.* mars 2021;44(3):844-6.
42. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, et al. 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.* avr 2021;44(4):969-75.
43. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, Garg SK, Pop-Busui R, Bode BW, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial

in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* mars 2022;24(3):178-89.

44. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* juin 2003;26(6):1902-12.

45. Haidar A, Smaoui MR, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The role of glucagon in the artificial pancreas. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2016;4(6):476-9.

46. Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med.* avr 2018;35(4):450-9.

47. Haidar A. Insulin-and-Glucagon Artificial Pancreas Versus Insulin-Alone Artificial Pancreas: A Short Review. *Diabetes Spectr.* août 2019;32(3):215-21.

48. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D, et al. Randomized Outpatient Trial of Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Systems That Adapt to Exercise Using Wearable Sensors. *Diabetes Care.* juill 2018;41(7):1471-7.

49. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, 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.* janv 2017;389(10067):369-80.

50. Guerci B, Benhamou P-Y, Durain D, Bahloul A, Jeanbat V, Detournay B. [Self-monitoring of blood glucose in France: data from a national survey]. *Sante Publique.* avr 2017;29(2):229-40.

51. Joubert DM. Vers un nouveau marqueur de suivi du diabète. *Diabète et Obésité.* févr 2018;13(114):5.

52. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* déc 2012;55(12):3155-62.

53. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* nov 2016;388(10057):2254-63.

54. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. déc 2013;36(12):4160-2.
55. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW, DIAMOND Study Group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. juin 2017;40(6):736-41.
56. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther*. août 2017;8(4):947-51.
57. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. avr 2018;20(4):274-84.
58. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Design and Methods of a Randomized Trial of Continuous Glucose Monitoring in Persons With Type 1 Diabetes With Impaired Glycemic Control Treated With Multiple Daily Insulin Injections (GOLD Study). *J Diabetes Sci Technol*. mai 2016;10(3):754-61.
59. Société Francophone de Diabète ME. Education à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2018;Vol 11(N° 4S1):P. S1-S37.
60. Franc S, Hanaire H, Benhamou P-Y, Schaepelynck P, Catargi B, Farret A, et al. 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. *Diabetes Technology & Therapeutics*. déc 2020;22(12):904-11.
61. Sekkat K, Ly Sall K, Valentim C, Fernandes Sao Pedro S, Gaston F, Faucherand M, et al. Comment on Gaudillère et al. Effects of remote care of patients with poorly controlled type 1

diabetes included in an experimental telemonitoring programme [Diabetes Metab 2021 Apr 13; 101251]. *Diabetes & Metabolism*. sept 2021;47(5):101264.

62. Lablanche S, Suzeau P, Vilotitch A, Domenech C, Bosson J-L, Benhamou P-Y. Comment on Gaudillère et al. Effects of remote care of patients with poorly controlled type 1 diabetes included in an experimental telemonitoring programme [1]. *Diabetes Metab*. juill 2021;47(4):101262.

63. Gaudillère M, Pollin-Javon C, Brunot S, Villar Fimbel S, Thivolet C. Effects of remote care of patients with poorly controlled type 1 diabetes included in an experimental telemonitoring programme. *Diabetes Metab*. nov 2021;47(6):101251.

64. Thivolet C, Benhamou P-Y, Penfornis A, Joubert M, Delemer B, Barat P, et al. Télésurveillance et diabète. Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD). En collaboration avec la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP), le Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition (CNPEDN), la Fédération française des diabétiques (FFD) et l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD). *Médecine des Maladies Métaboliques*. juin 2021;15(4):437-48.

65. Article 36 - LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044553494

66. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. 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*. déc 2021;64(12):2609-52.

67. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. sept 2013;9(9):555-62.

68. Qi M, Kinzer K, Danielson KK, Martellotto J, Barbaro B, Wang Y, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: the UIC experience. *Acta Diabetol*. oct 2014;51(5):833-43.

69. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem M-C, Maffi P, Kay TW, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. juin 2015;38(6):1016-29.
70. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. févr 2018;41(2):303-10.
71. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. mars 2019;62(3):408-17.
72. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. avr 2017;376(15):1419-29.
73. Tubili C, Pollakova D, Nardone MR, Di Folco U. Predictive Low Glucose Suspend Algorithm in Real Life: A Five-Year Follow-Up Retrospective Analysis. *J Diabetes Sci Technol*. août 2020;1932296820952107.
74. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. 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*. oct 2019;16(10):845-53.
75. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. oct 2018;392(10155):1321-9.
76. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther*. juin 2020;11(6):1251-69.
77. Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. janv 2017;11(1):50-8.

78. Katayama A, Tone A, Watanabe M, Teshigawara S, Miyamoto S, Eguchi J, et al. The hypoglycemia-prevention effect of sensor-augmented pump therapy with predictive low glucose management in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: a short-term study. *Diabetol Int.* avr 2020;11(2):97-104.
79. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castañeda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med.* sept 2019;36(9):1100-8.
80. Zhong A, Choudhary P, McMahon C, Agrawal P, Welsh JB, Cordero TL, et al. Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed® 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther.* oct 2016;18(10):657-63.
81. Tsunemi A, Sato J, Kurita M, Wakabayashi Y, Waseda N, Koshiyama M, et al. Effect of real-life insulin pump with predictive low-glucose management use for 3 months: Analysis of the patients treated in a Japanese center. *J Diabetes Investig.* nov 2020;11(6):1564-9.
82. Picard S, Hanaire H, Baillot-Rudoni S, Gilbert-Bonnemaison E, Not D, Reznik Y, et al. Evaluation of the Adherence to Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Pump Therapy: The SENLOCOR Study. *Diabetes Technol Ther.* mars 2016;18(3):127-35.
83. Gómez AM, Henao DC, Taboada LB, Leguizamón G, Rondón MA, Muñoz OM, et al. Impact of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management on hypoglycemia and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: 1-year follow-up. *Diabetes Metab Syndr.* août 2019;13(4):2625-31.
84. Beato-Víborá PI, Gil-Poch E, Galán-Bueno L, Lázaro-Martín L, Arroyo-Díez FJ. The Incremental Benefits of the Predictive Low-Glucose Suspend Function Compared to the Low-Glucose Suspend Function as Automation Against Hypoglycemia in Sensor-Augmented Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol.* juill 2018;12(6):1241-3.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MAKOUTE NOTELI Prénom : LEONIE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À Strasbourg, le 22/03/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.