



Diabétologie Prédictive et Connectée

Prof Eric Renard, MD, PhD

Montpellier University Hospital, Dept of Endocrinology, Diabetes, Nutrition
& Clinical Investigation Centre INSERM 1411; Institute of Functional Genomics, CNRS,
INSERM, University of Montpellier, Montpellier, France
e-renard@chu-montpellier.fr





Liens d'intérêt



Eric Renard, MD, PhD, FRCP Edin

Consultant: A. Menarini Diagnostics, Abbott, Air Liquide SI, Becton-Dickinson, Cellnovo, Dexcom Inc., Eli Lilly, Insulet Inc., Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medtronic, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis.

Research Support: Abbott, Dexcom Inc., Insulet Inc., Roche, Tandem.

SAGE (Study of Adults' GlycEmia in T1DM)

Percentage of patients at target HbA_{1c} <7 %



Global: 24.3%
(95% CI: 22.9, 25.6)

(CI 19.0–23.2)

26–44 years



27.6%
(95% CI: 25.5, 29.8)

45–64 years



21.0%
(95% CI: 19.0, 23.2)

≥65 years



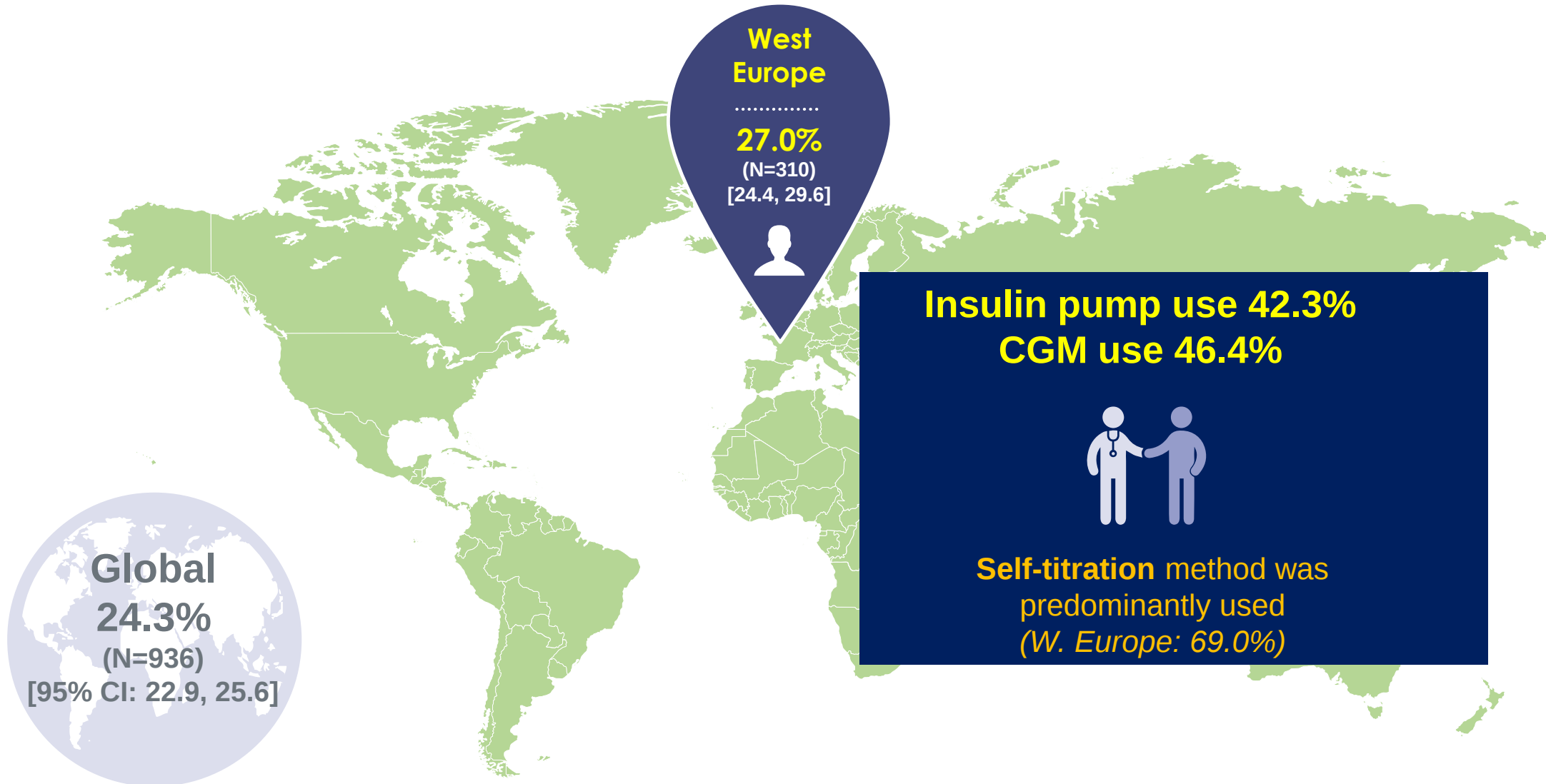
22.8%
(95% CI: 19.6, 26.3)

In total, **43.4% of patients had a HbA_{1c} ≥8 %** and 20.1% of patients had a HbA_{1c} ≥9 %

Participating countries: Latin America – Argentina, Brazil, Chile and Columbia;
West Europe – France, Germany, Italy and UK; East Europe – Bulgaria, Croatia, Serbia and Ukraine;
Middle East – Iran and Saudi Arabia; Asia – India, Japan and Thailand

EASD 2019

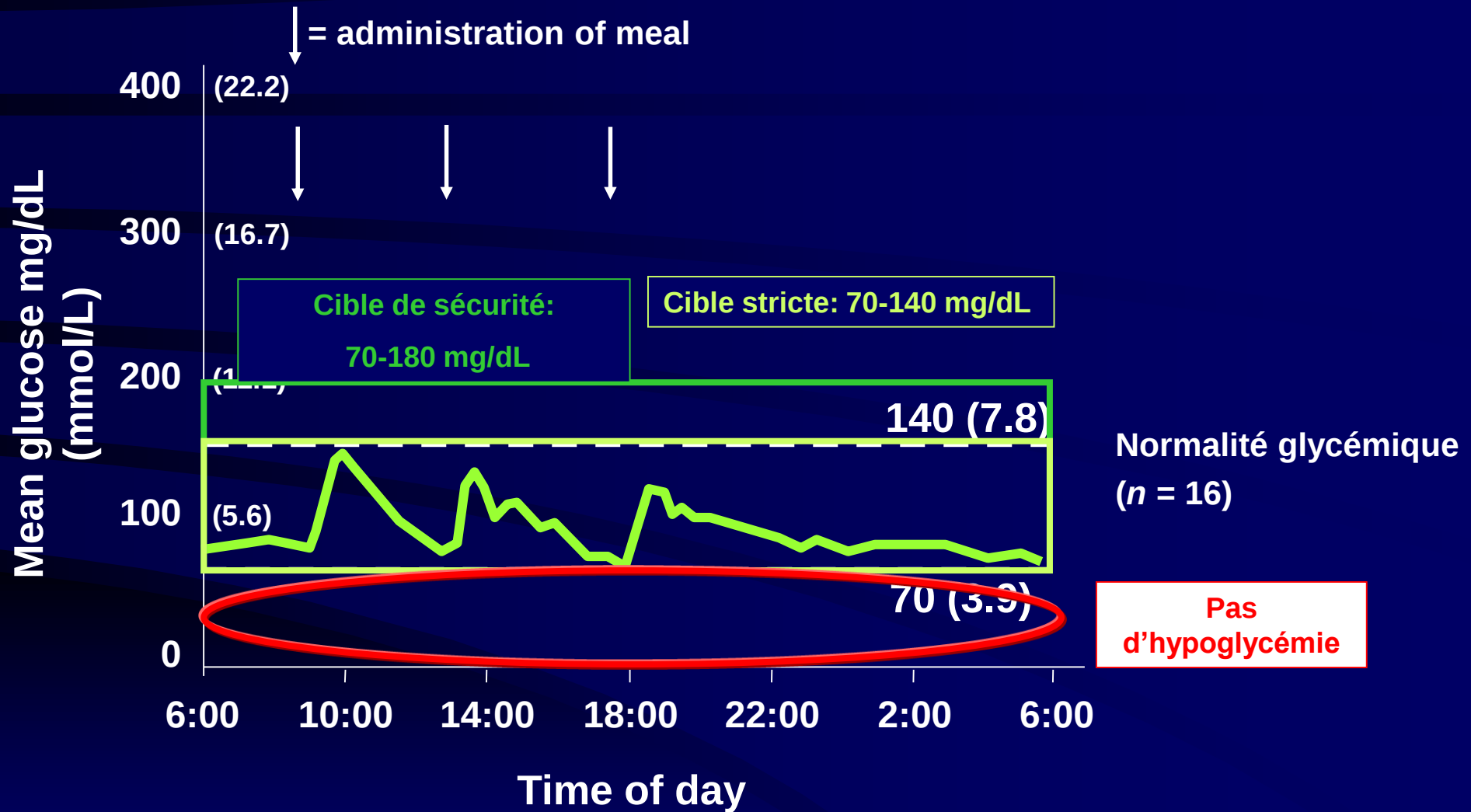
SAGE: Percentage of patients at target HbA_{1c} <7 %



Comment Améliorer la Gestion du Diabète Traité par l'Insuline par le Patient au Quotidien ?

- Mieux prendre en compte les enjeux du contrôle glycémique
- Disposer davantage d'information sur le niveau glycémique en temps réel
- **Donner des objectifs appréciables par le patient à courte et moyenne échéance**
- Apporter une aide à la décision
- ... ou automatiser la prise de décision

Une Nouvelle Stratégie pour la Gestion du Diabète: Maintenir la Glycémie dans un Intervalle-Cible Proche de la Normale



Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range

Diabetes Care 2019;42:1593–1603 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

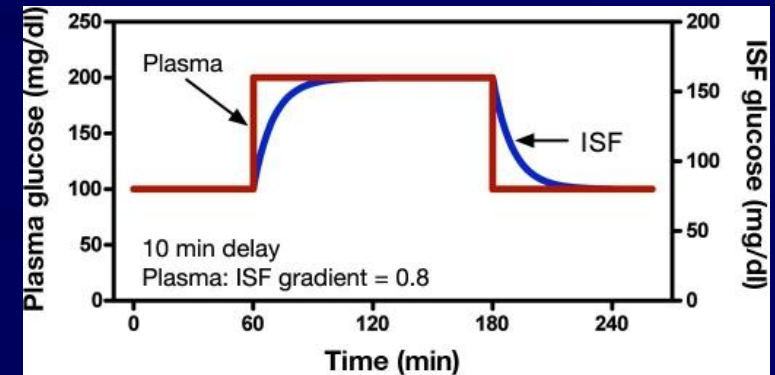
Table 3—Guidance on targets for assessment of glycemic control for adults with type 1 or type 2 diabetes and older/high-risk individuals

Diabetes group	TIR		TBR		TAR	
	% of readings; time per day	Target range	% of readings; time per day	Below target level	% of readings; time per day	Above target level
Type 1*/type 2	>70%; >16 h, 48 min	70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L) <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	<25%; <6 h <5%; <1 h, 12 min	>180 mg/dL (>10.0 mmol/L) >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)
Older/high-risk# type 1/type 2	>50%; >12 h	70–180 mg/dL (3.9–10 mmol/L)	<1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L)	<10%; <2 h, 24 min	>250 mg/dL (>13.9 mmol/L)

Each incremental 5% increase in TIR is associated with clinically significant benefits for individuals with type 1 or type 2 diabetes (26,27). *For age <25 years, if the A1C goal is 7.5%, set TIR target to approximately 60%. See the section CLINICAL APPLICATION OF TIME IN RANGES for additional information regarding target goal setting in pediatric management. #See the section OLDER AND/OR HIGH-RISK INDIVIDUALS WITH DIABETES for additional information regarding target goal setting.

En Vie Réelle, Prise en Compte Nécessaire du Délai entre la Glycémie Réelle et la Glycémie Issue de la Mesure Interstitielle en Continu

- La diffusion du glucose à travers la barrière endothéliale et la membrane capillaire entraîne un décalage de **3 à 12 minutes** entre la glycémie et le niveau de glucose interstitiel.



Theoretical ISF glucose response to plasma glucose step function -
Keenan DB et al. J Diabetes Sci Technol 2009; 3:1207-14

La Mesure Continue du Glucose Ouvre la Possibilité au Patient d'Anticiper en Temps Réel

GI	↓	Stable	↑
Inférieur à l'objectif	Resucrage Pompe : DB temporaire Recontrôler dans 15 min	Resucrage si symptômes Pompe : DB temporaire Recontrôler dans 15-30 min	Resucrage si symptômes (et dernier resucrage > 15min) ou recontrôler
Dans l'objectif	Resucrage si ↓↓ ou symptômes Pompe : +/- DB temporaire Recontrôler dans 30-60 min	😊😊😊	Recontrôler dans 30-60 min
Supérieur à l'objectif	Recontrôler dans 1 à 2 h ou faire un bolus de correction (sauf si ↓↓ et si le dernier bolus date de moins de 2h)	Bolus de correction (sauf si dernier bolus < 2h) Recontrôler dans 1 à 2 h	Bolus de correction (sauf si dernier bolus < 2h) Recontrôler dans 1 à 2 h Pompe : vérifier acétone et cathéter ? (surtout si GI > 250 mg/dl à jeun)

Comment Améliorer la Gestion du Diabète Traité par l'Insuline par le Patient au Quotidien ?

- Mieux expliquer les enjeux du contrôle glycémique
 - Fournir davantage d'information sur le niveau glycémique en temps réel
 - Donner des objectifs appréciables par le patient à courte et moyenne échéance
 - **Apporter une aide à la décision**
- ... ou automatiser la prise de décision

Conditions pour Prendre les Bonnes Décisions

■ Information (data)

- Glycémie passée, présente et prévue
- Insuline « active »
- Repas et activités prévues
- Evènements imprévus



La technologie peut aider!

■ Décision (action)

- Augmenter, baisser ou conserver les doses d'insuline
- Prendre du sucre
- Retarder ou commencer une activité physique
- S'adapter aussi vite que possible à la situation présente

Différentes Approches Technologiques pour Aider à l'Ajustement des Doses d'Insuline

■ Méthodes Rétrospectives

- Calculs effectués sur la base de **données enregistrées** de la glycémie et des doses d'insuline et en vue des objectifs-cible
- Assistance synchrone: **logiciels embarqués** (lecteur de glycémie)
- Assistance asynchrone: **logiciels à distance et téléassistance**

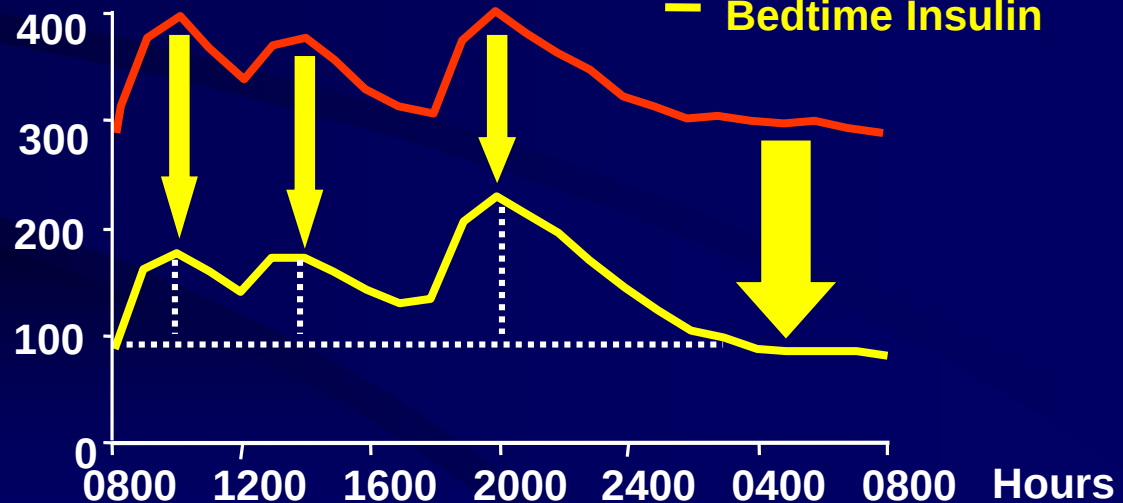
■ Méthodes Prospectives

- Calculs effectués sur la base de **données actuelles**: glycémie, prise alimentaire (glucides), insuline « active » et en vue des objectifs-cible: **les calculateurs de bolus**.
- Calculs effectués sur la base de **données actuelles et rétrospectives modélisées**: les applications de **support personnalisé à la décision** intégrant prédiction et intelligence artificielle

Algorithme Rétrospectif pour l'Adaptation des Doses d'Insuline Basale dans le Diabète de Type 2



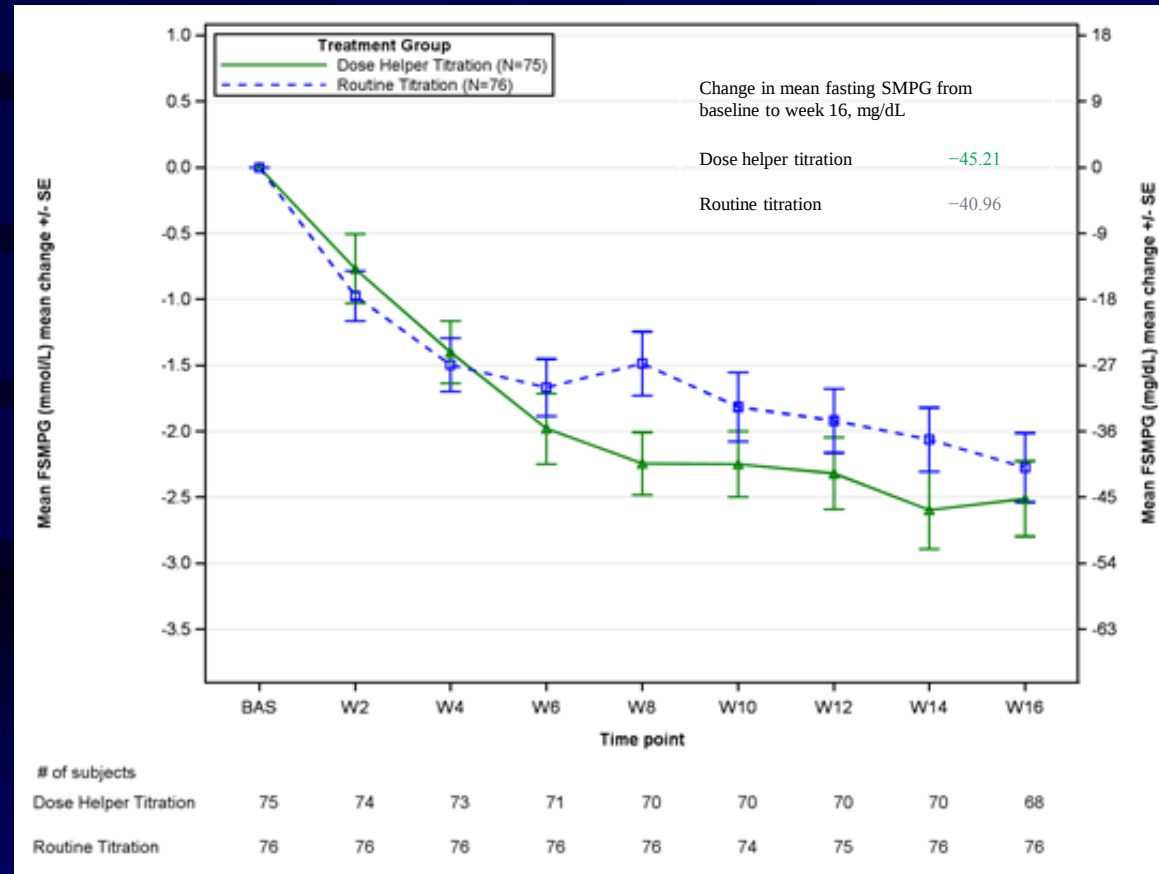
Blood Glucose (mg/dL)



29èmes journées d'étude sur les DM

Cusi KC, et al. *Diabetes Care* 1995;18:843-51

Evaluation de l'Utilité de l'Algorithme de Titration d'une Insuline Basale



SFD 2018

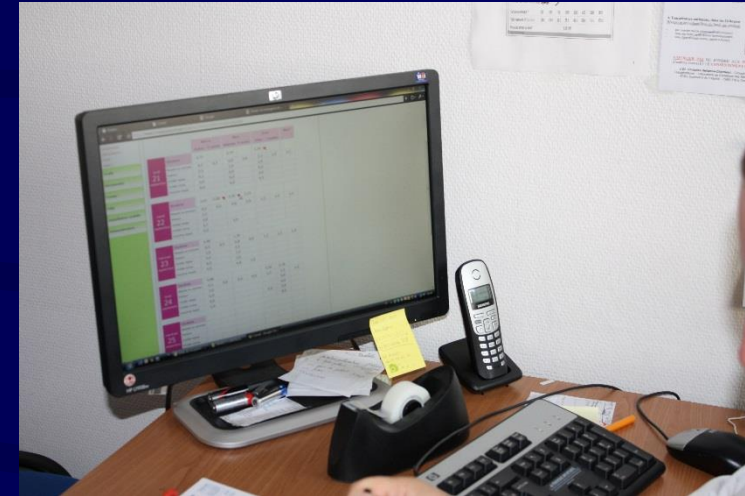
Le système DIABEO: Combinaison d'une application embarquée et d'une télé-assistance



e-carnet

Calculateur de bolus

Algorithme d'ajustement



Accès à distance à l'e-carnet via un serveur

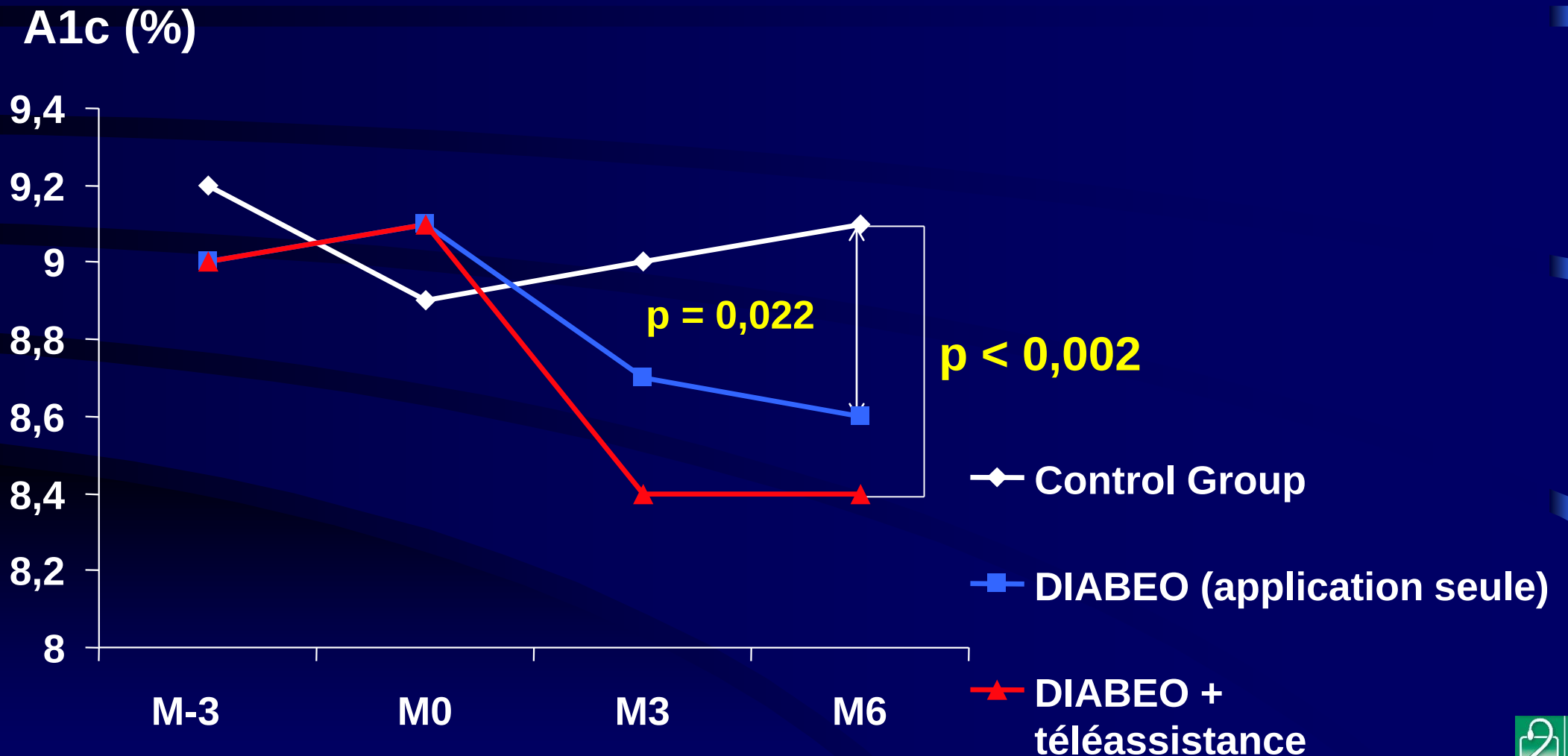


Utilisateur DIABEO



Avis medical à distance

Résultats de la Solution DIABEO sur l'HbA1c à 6 mois



Les Calculateurs de Bolus: Prise en Compte de la Glycémie, des Glucides Alimentaires et de l'Insuline « Active » pour Proposer la Dose d'Insuline qui Permettra d'Atteindre la Normoglycémie



MiniMed
Meter BG
160 mg/dL

MiniMed
ENTER FOOD
45 grams

ESTIMATE DETAILS

Est total:	4.0U
Food Intake:	45gr
(Meter) BG:	160
Food:	3.0U
Correction:	2.0U
Active Ins:	1.0U

ACT to Proceed
ESC to back up

	Phase A	Phase B	P
Mean daily preprandial BG values (mmol/l)	9.2 ± 1.88	10.4 ± 1.99	< 0.001
BG values pre-breakfast	9.1 ± 2.66	11.1 ± 2.83	< 0.001
BG values pre-lunch	8.9 ± 2.21	10.2 ± 2.55	0.002
BG values pre-dinner	9.7 ± 2.38	10.1 ± 2.77	0.367
Mean daily 2 h postprandial BG values	9.2 ± 1.44	10.5 ± 1.99	< 0.001
BG values 2 h post-breakfast	9.0 ± 1.94	10.5 ± 3.27	0.001
BG values 2 h post-lunch	9.1 ± 1.61	10.2 ± 2.66	0.005
BG values 2 h post-dinner	9.8 ± 1.72	10.7 ± 2.72	0.027

Shashaj B et al, Diabet Med, 2008

Les Calculateurs de Bolus de Correction des Pompes à Insuline: Prise en Compte de la Sensibilité à l'Insuline, de l'Insuline « active » et de la Glycémie-Cible

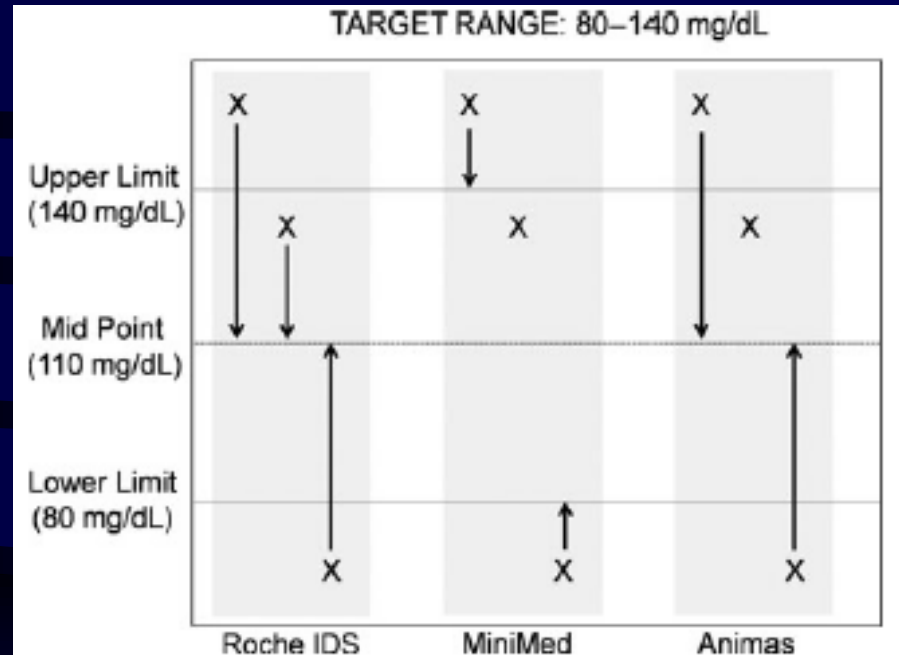


TABLE 2. PRIMARY END POINT: MEAN DIFFERENCES BY SUBJECT OF 6-H BG VALUES TO 110 MG/dL (N= 23)

Device	Value (mg/dL)
Roche IDS	18.8 ± 33.8
Animas	17.3 ± 30.9
MiniMed	47.4 ± 31.8

Data are mean ± SD values.

Statistically significant differences were seen between the Roche Insulin Delivery System (IDS) and the MiniMed devices ($P = 0.0049$) and between the Animas and MiniMed devices ($P = 0.0022$).

Les Smart Insulin Pens: Stylos Injecteurs d'Insuline Connectés à une Application de Calcul de Dose



InPen, Companion Medical

Smart Pens Will Improve Insulin Therapy

David C. Klonoff, MD, FACP, FRCPE, Fellow AIMBE¹,
and David Kerr, MBChB, DM, FRCPE²

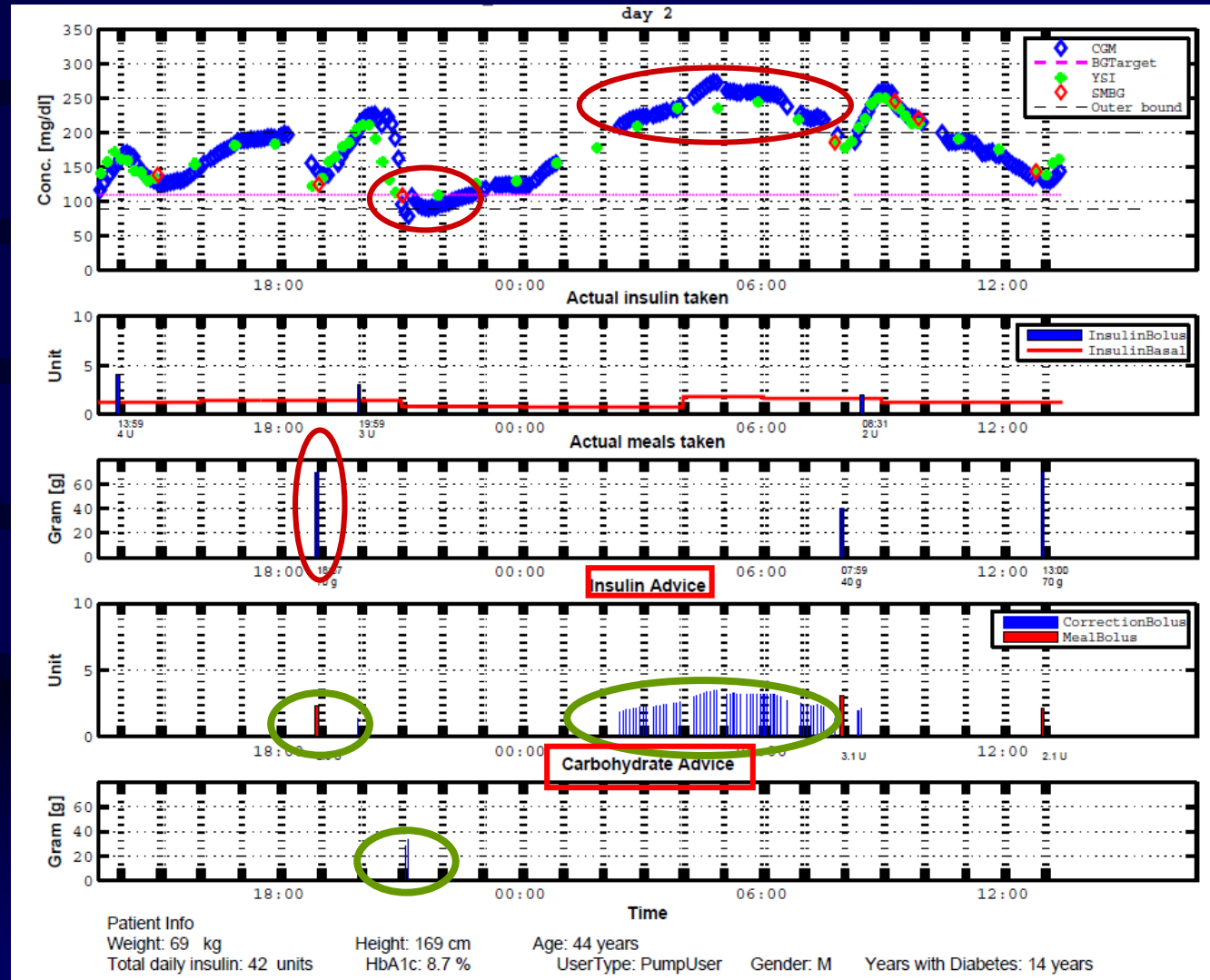
Journal of Diabetes Science and Technology
2018, Vol. 12(3) 551–553

Table 1. Clinical Settings Where a Smart Pen Will Likely Be Beneficial.

- Starting insulin where there are concerns about hypoglycemia and/or excess weight gain
- Where hypoglycemia is a recurrent problem or where there is hypoglycemia unawareness
- Those with frequent episodes of uncontrolled diabetes requiring unscheduled visits to health care providers
- Those with glycemic variability causing psychological distress
- Where forgetfulness is frequent or when deliberate insulin omission is suspected
- Those whose numeracy undermines dose calculations or who tend to give similar doses for very different meals
- Children with type 1 diabetes and older insulin treated individuals living on their own
- Women with gestational diabetes requiring insulin



Les Algorithmes Prédicatifs Proposent des Actions Anticipées: The DIAdvisor Concept (FP7-project, 2008-12)



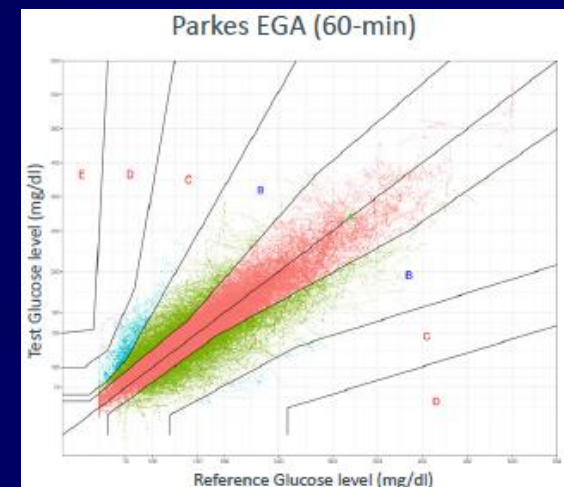
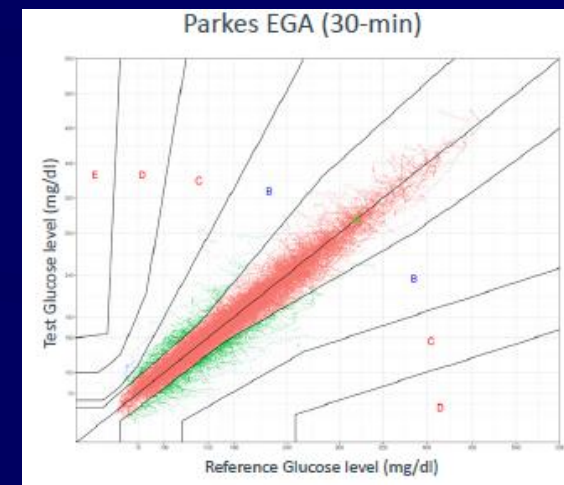
29èmes journées d'étude sur les DM

INNOVATIVE APPROACH FOR PREDICTION OF BLOOD GLUCOSE LEVELS IN T1DM COMBINING PHARMACODYNAMIC MODELING AND MACHINE LEARNING

S. Bidet¹, N. Caleca¹, T. Camalon¹, L. de la Brosse¹, M. Rehn¹, Pr. E. Renard²

1. Healsy SAS, Paris, FRANCE 2. Department of Endocrinology, University Hospital of Montpellier, FRANCE

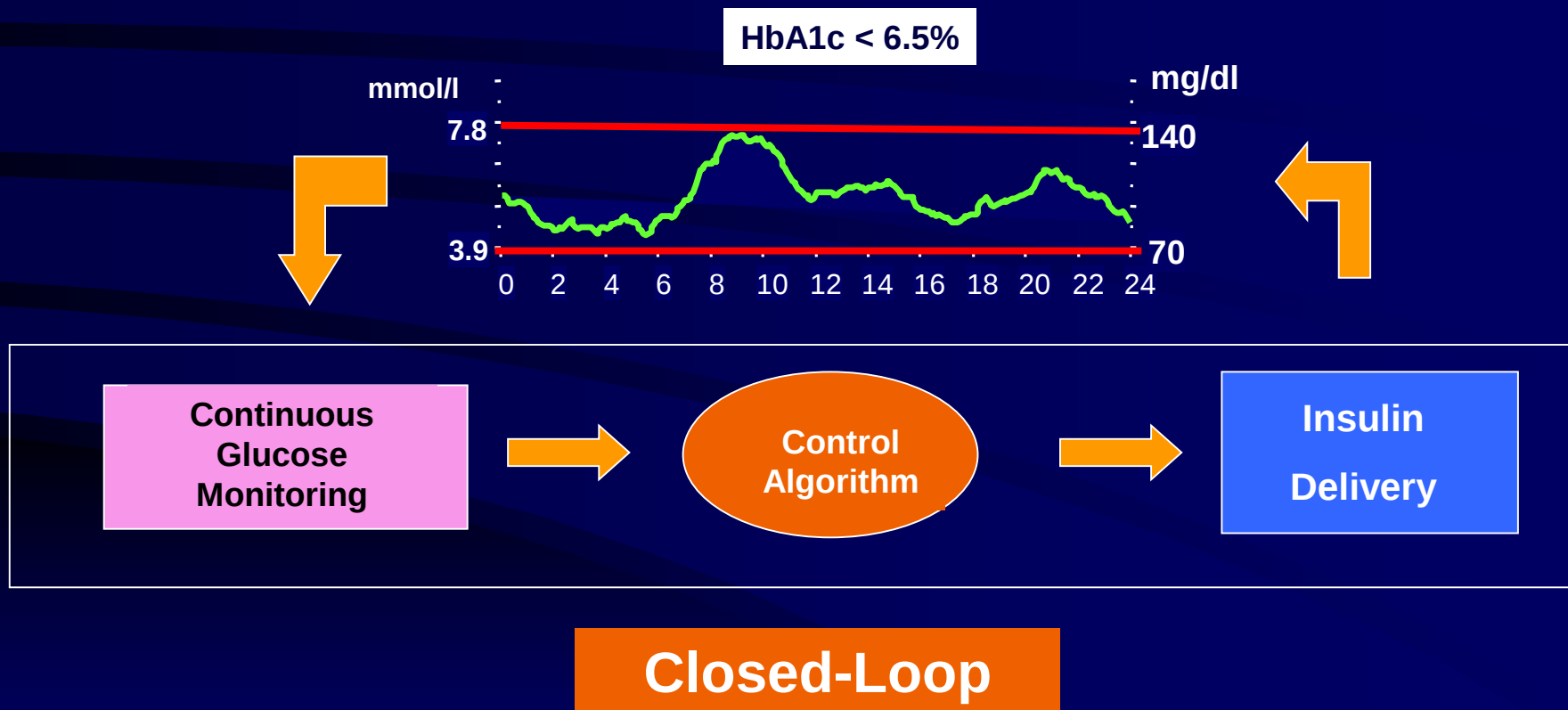
Patients	30-min			60-min			90-min		
	RMSE (mg/dl)	Zone A	Zone B	RMSE (mg/dl)	Zone A	Zone B	RMSE (mg/dl)	Zone A	Zone B
#01	17,48	94,10%	5,58%	37,96	71,70%	25,80%	51,18	57,60%	35,00%
#02	15,65	97,56%	2,36%	36,85	82,30%	16,10%	56,53	65,20%	31,20%
#03	14,61	95,90%	4,09%	31,59	77,20%	21,50%	45,05	60,80%	36,10%
#04	17,66	91,13%	8,83%	38,04	64,40%	33,00%	50,80	51,70%	43,10%
#05	10,45	97,96%	2,04%	20,52	87,50%	12,50%	28,76	76,30%	23,60%
#06	15,26	92,08%	7,81%	23,58	88,30%	10,20%	33,57	62,10%	36,80%
#07	18,19	95,29%	4,71%	38,55	77,00%	22,10%	51,50	64,60%	32,00%
#08	19,68	90,55%	9,03%	39,92	64,50%	32,70%	47,98	55,70%	36,80%
#09	11,88	97,33%	2,67%	24,26	86,10%	13,40%	36,03	68,70%	26,80%
#10	15,69	93,72%	6,26%	31,19	77,20%	22,30%	41,28	67,80%	30,50%
#11	9,18	97,10%	2,90%	18,04	83,40%	14,10%	23,17	69,90%	25,80%
#12	14,87	96,60%	3,40%	33,39	83,00%	14,50%	44,30	72,20%	24,00%
#13	17,05	97,20%	2,80%	37,96	81,30%	17,80%	55,73	67,70%	27,80%
#14	13,40	96,50%	3,50%	26,04	86,10%	13,90%	36,33	71,80%	26,50%
Average	15,07	95,22%	4,71%	31,28	79,29%	19,28%	43,01	65,15%	31,14%



Comment Améliorer la Gestion du Diabète Traité par l'Insuline par le Patient au Quotidien ?

- Mieux expliquer les enjeux du contrôle glycémique
 - Fournir davantage d'information sur le niveau glycémique en temps réel
 - Donner des objectifs appréciables par le patient à courte et moyenne échéance
 - Apporter une aide à la décision
- ... **ou automatiser la prise de décision**

L'Automatisation de la Perfusion d'Insuline (« Pancréas Artificiel »)



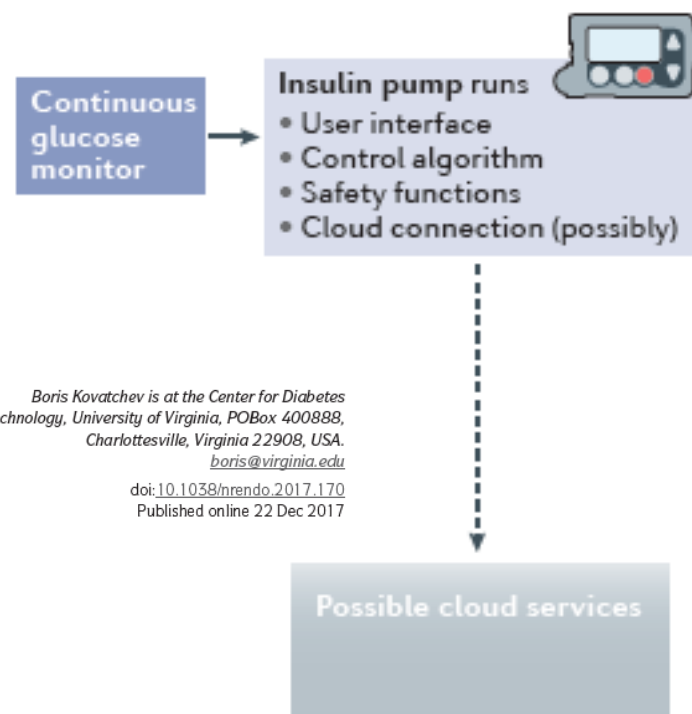
FDA approves first automated insulin delivery device for type 1 diabetes



Insulet's Artificial Pancreas System

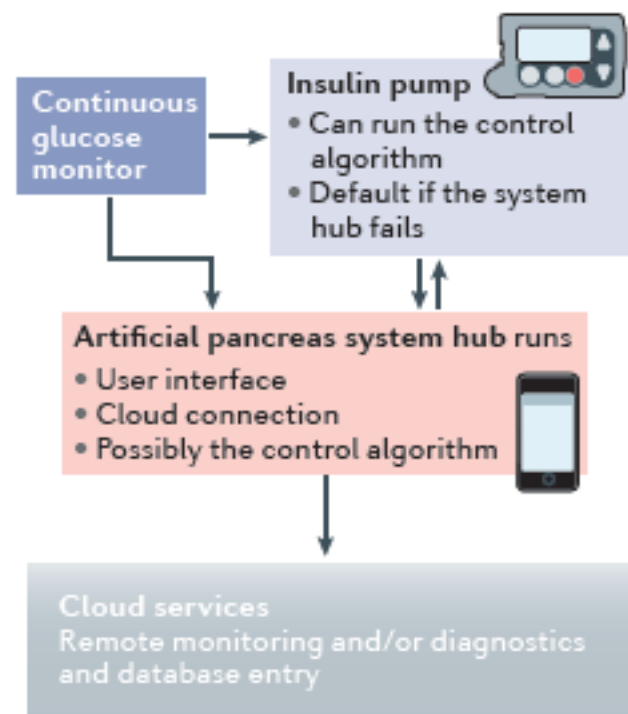
- Hybrid closed-loop system
- On-body "eco-system"
- MPC algorithm in pod
- Control to target
- Clinical studies starting in 2016

a Embedded artificial pancreas configuration
All closed-loop control, user interface and communication functions are run by the insulin pump



Boris Kovatchev is at the Center for Diabetes Technology, University of Virginia, POBox 400888, Charlottesville, Virginia 22908, USA.
boris@virginia.edu
doi:10.1038/nrendo.2017.170
Published online 22 Dec 2017

b Mobile artificial pancreas configuration
A consumer electronics device (for example a smart phone or a watch) runs certain artificial pancreas functions



Closed-Loop Insulin Delivery System, University of Cambridge, UK



Tandem X2-based AP

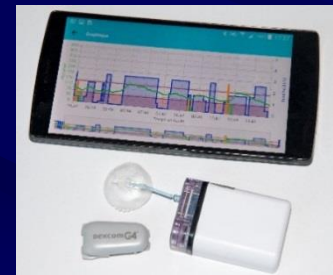
BIONIC PANCREAS

beta bionics

www.diabetes-connections.com



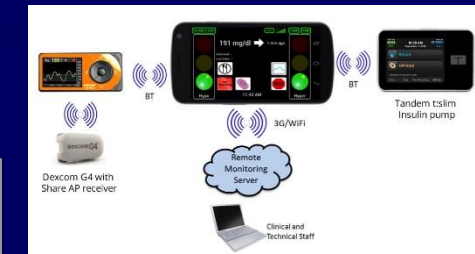
Inreda Diabetic system



Diabeloop AP system



inControl, TypeZero Technologies



Diabetes Assistant (DiAs), University of Virginia, VA, USA



Tandem Control-IQ SYSTEM CONFIGURATION



Study Pump:

- t:slim X2 with Control-IQ Technology
- Web-based Software Updater

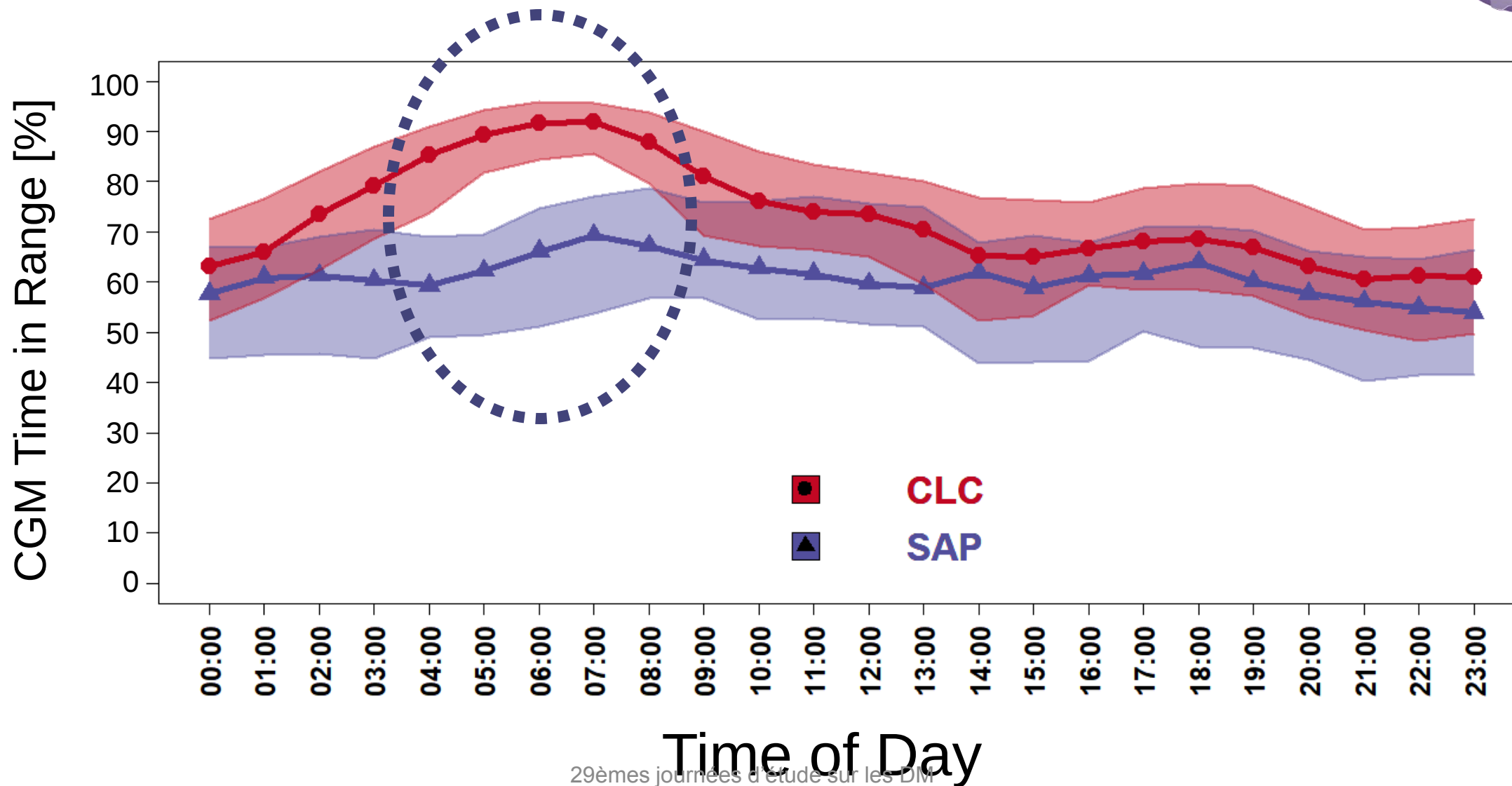
Study CGM:

- Dexcom G6
- No calibration required

UNIQUE ALGORITHM FEATURES:

- ✓ **Automated insulin correction boluses** administered using CGM-based patient state estimation **in addition to basal-rate modulation;**
- ✓ **Dedicated hypoglycemia safety system** which attenuates smoothly, or discontinues, insulin delivery using CGM and insulin-on-board information, and
- ✓ Gradually **intensified control overnight**, sliding the algorithm target range down to achieve blood glucose levels of approximately **110-120 mg/dL by the morning.**

TIME IN RANGE BY TIME OF DAY





« Le XXIème Siècle sera spirituel ou ne sera pas. »

« La diabétologie du XXIème Siècle sera connectée ou ne sera pas ».