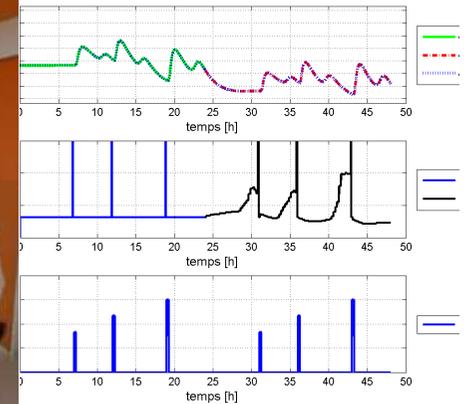


PROJET DIABELOOP

ANSM Rencontre innovation 28 novembre 2014 | Guillemaud Régis

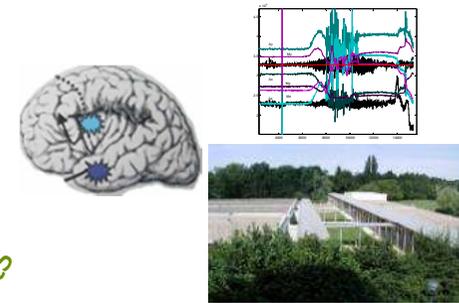
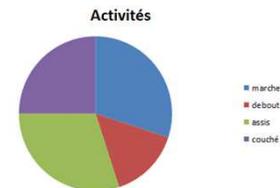
leti



- **Le LETI/DTBS**
- **Le projet Diabeloop**
- **La démarche développement qualité**
- **Développement du logiciel**
- **Tests et validations du système**
- **Conclusion**

CEA-Leti

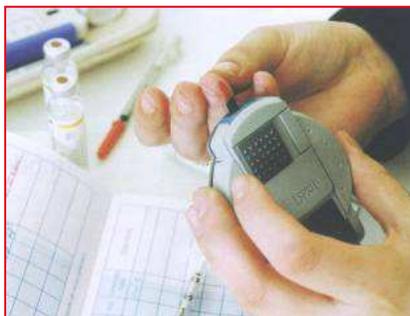
du silicium aux applications



Technologies pour la Santé

Imagerie – Diagnostic – Dispositifs Médicaux

INJECTION D'INSULINE: BASAL (JOURNÉE) ET BOLUS (REPAS)



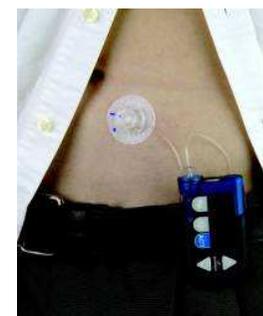
7 mesures de glycémie
capillaire par jour



CGM Dexcom G4: Mesure Continue
de taux de Glucose interstitiel
1440 mesures par jour



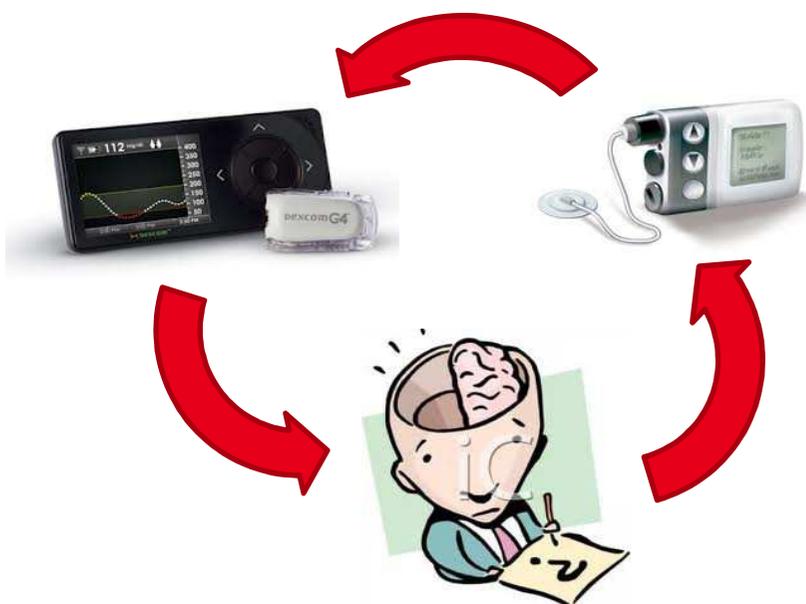
Stylo pour injection ponctuelle
d'insuline lente et rapide



Pompe à insuline: délivrance
continue d'insuline avec schéma
programmé

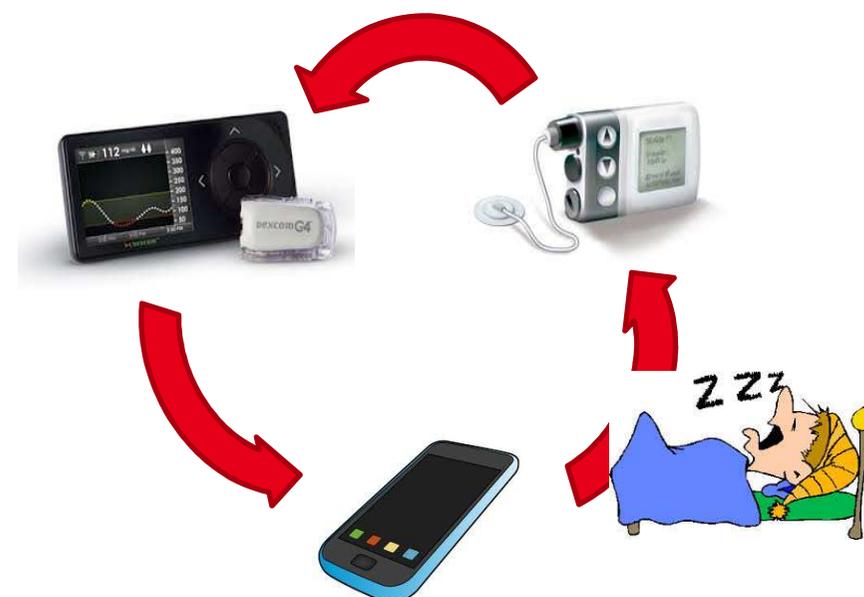
AVANT

- Hyperglycémie, hypoglycémie...
- Jour après jour après jour...
- Sensible aux erreurs
- Un tel fardeau !!



APRÈS

- Accroissement de la normoglycémie
- Facile d'utilisation
- Sécurité



LE PROJET DIABELOOP
À L'INITIATIVE DU DR CHARPENTIER DU



Smart Pompe
Debiotech

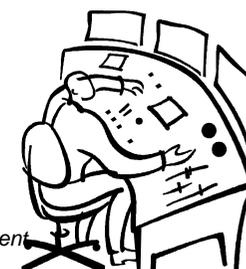


Algorithme de pilotage de la pompe

Affichage informations pour patient/médecins
Pilotage capteur et pompe



Médecin
suivi, évolution traitement



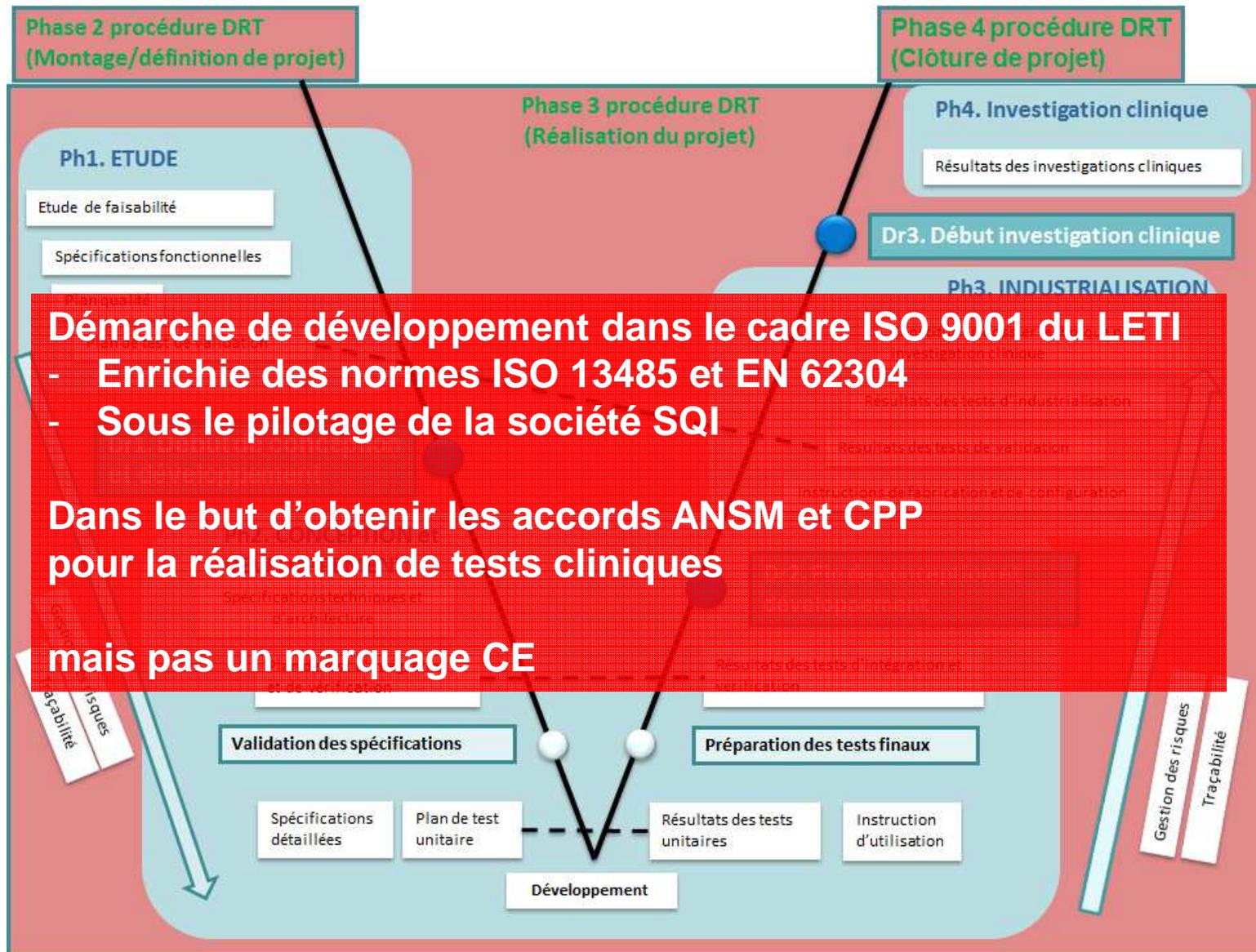
Lien radio
Bluetooth

Lien avec le médecin pour
suivi, **sécurité** et mise à
jour du traitement

Lien avec le patient pour
indiquer ce qu' il mange et
ses activités



Développement du système réalisé par le LETI
=> Démarche qualité DM plus poussée que pour d'autres
projets, de part la fonction de délivrance d'insuline



Mesure de la glycémie interstitielle

+

Contrôle de l'injection d'insuline

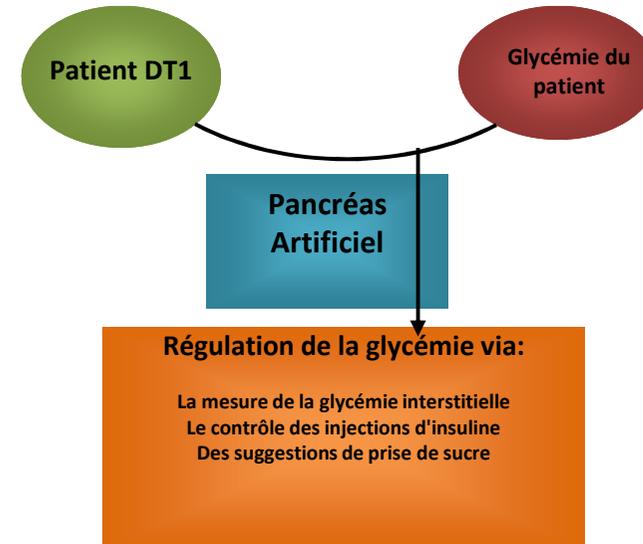
+

Données patient

Prescriptions médicales, données physiologiques, repas, activité physique



Boucle de Régulation



- **Besoins de base**

Indépendants de l'alimentation : régulation basale

- **Besoins pendant les repas**

Injection d'une dose ponctuelle de Bolus en relation avec le repas

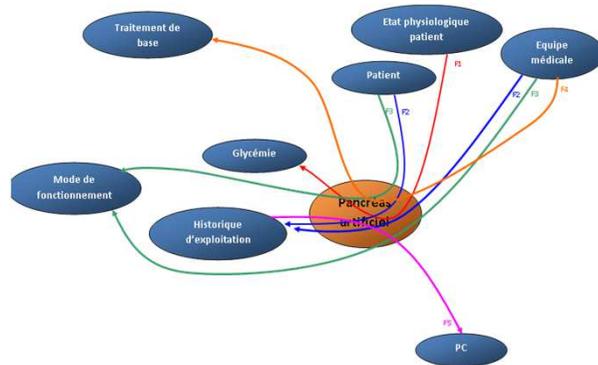
- **Besoin pendant l'exercice physique**

Réduction des besoins. Anticipation de l'hypoglycémie (resucrage)

■ Définition des fonctions de service et de contrainte

FUNSP : Analyse fonctionnelle

Ex : Fonction de service du produit



DM Diabeloop : 5 fonctions de services
23 fonctions de contraintes

Pour chaque fonction définition des critères et niveaux de critères :

→ Préfiguration des fonctions techniques

Ex : Fonction de contrainte : permettre la modification du traitement Basal R et C

| ID | Critère / Criteria | Niveau ou Précision / Levels or Precision |
|------|-------------------------------------|--|
| C6C1 | Période d'injection | 8 périodes maximum par jour à définir - Heure de début - heure de fin à 30 mn près |
| C6C2 | Quantité d'insuline | Valeur en unités U par période d'injection (1U = 10 mL) Précision : 1 stroke = 0,02U |
| C6C3 | Prise en compte du traitement basal | 100% des cas |
| C6C4 | Traitement basal de référence | Utilisé ou conservé en mémoire jusqu'à la fin du cycle (si suggestion différente) et utilisé à nouveau le lendemain. |
| C6C5 | Traitement basal courant | Utilisé jusqu'à la fin du cycle ou jusqu'à une nouvelle programmation (non utilisé à nouveau le lendemain) |
| C6C6 | Personne pouvant modifier | Personnel médical |

FUNSP : Analyse fonctionnelle

■ Architecture du produit



■ Description et classification des composants

| | Classification CE | Classification FDA | A développer (O/N) / | Développé par | Version compatible déjà développée |
|------------|-------------------|--------------------|----------------------|---------------|------------------------------------|
| SmartPhone | I | n/a | N | n/a | n/a |
| Logiciel | IIb | n/a | O | CEA/LETI | n/a |
| Capteur | IIb | n/a | O | Dexcom | n/a |
| Pompe | IIb | n/a | O | Debiotech | n/a |

■ Phase descendante (fait)

- Analyse du risque

Identification des phénomènes et situations dangereuses et prévisibles au regard des fonctions du système

➡ **DM Diabeloop** : Identification de 120 situations dangereuses

- Evaluation :

Estimation des dommages sur le patient (ex : hypo ou hyperglycémie, ...mort)

Estimation de la sévérité : NEG, MIN, MAJ, CRIT, CATA

Estimation de la probabilité d'occurrence : RARE, OCCA, PROB, FREQ

Estimation du risque : **NEGL**, **UndT**, **UndR**, **INTO** (Négligeable, Indésirable Tolérable, Indésirable à Réduire, Intolérable)

-Maitrise : sécurité, mesures de protections et de réduction

4 types de mesures : RM-S, RM-H, RM-L, RM-R (S:Soft, H:Hard, L:Documentaire, R:Règlementaire)

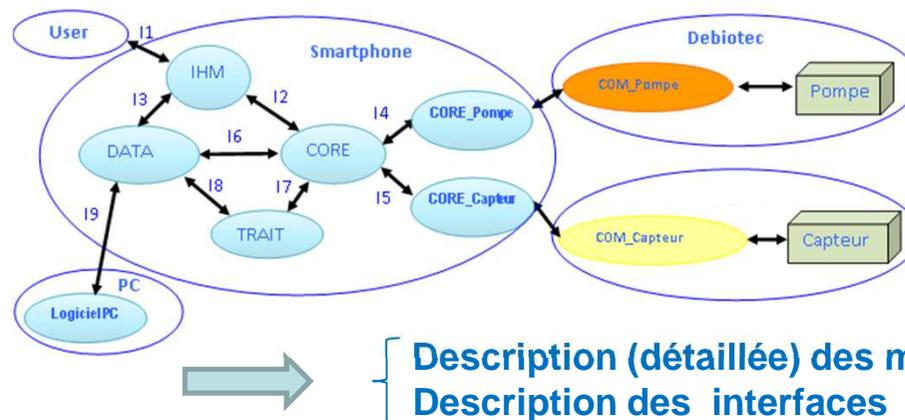
➡ **DM Diabeloop** : Identification de 39 mesures de réduction de risques

■ Fonctions techniques

Définies à partir des fonctions de services, de contraintes et de réduction des risques

➔ **Système Diabeloop** : 35 fonctions techniques

■ Architecture du système



■ Classification de sécurité des modules

- Classe A : aucune blessure ou dommage à la santé n'est possible
- Classe B : une blessure non grave est possible (Spécifications détaillées non nécessaires)
- Classe C : la mort ou une blessure grave est possible (Spécifications détaillées nécessaires)

➔ **Système Diabeloop** : Tous les modules en classe A
(2eme capteur indépendant en service)

DÉVELOPPEMENT SUR PC

- Choix du modèle de patient et des méthodes d'estimation et prédiction
- Développement du code en C++
- Validation des fonctions d'estimation des paramètres du modèles et prédictions
 - Avec base de données SP3 de données patients
- Validation des performances de bio-régulation sur simulateur de patients
 - Simulateur de T1DMS (Université de Virginie, USA) validé FDA
 - Interface Matlab

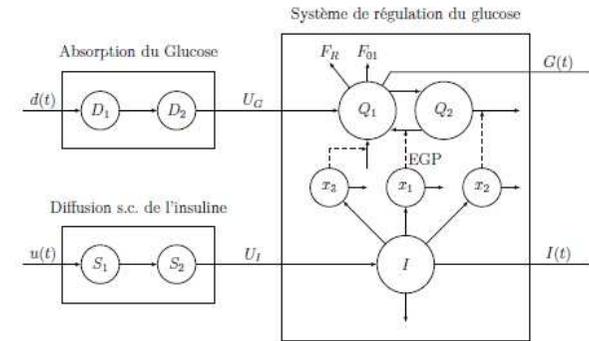
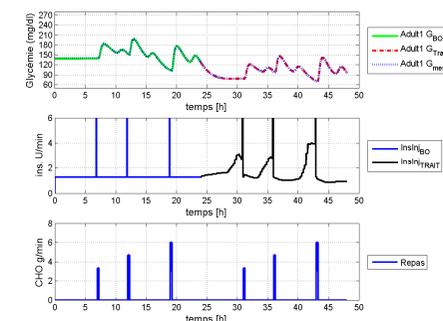
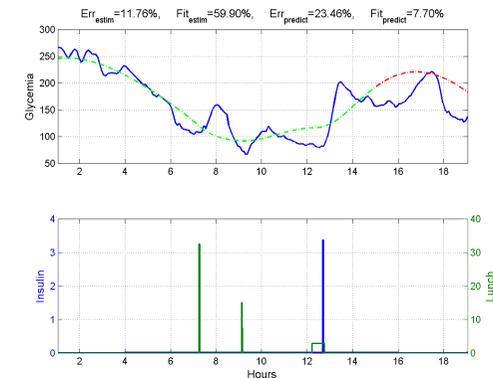
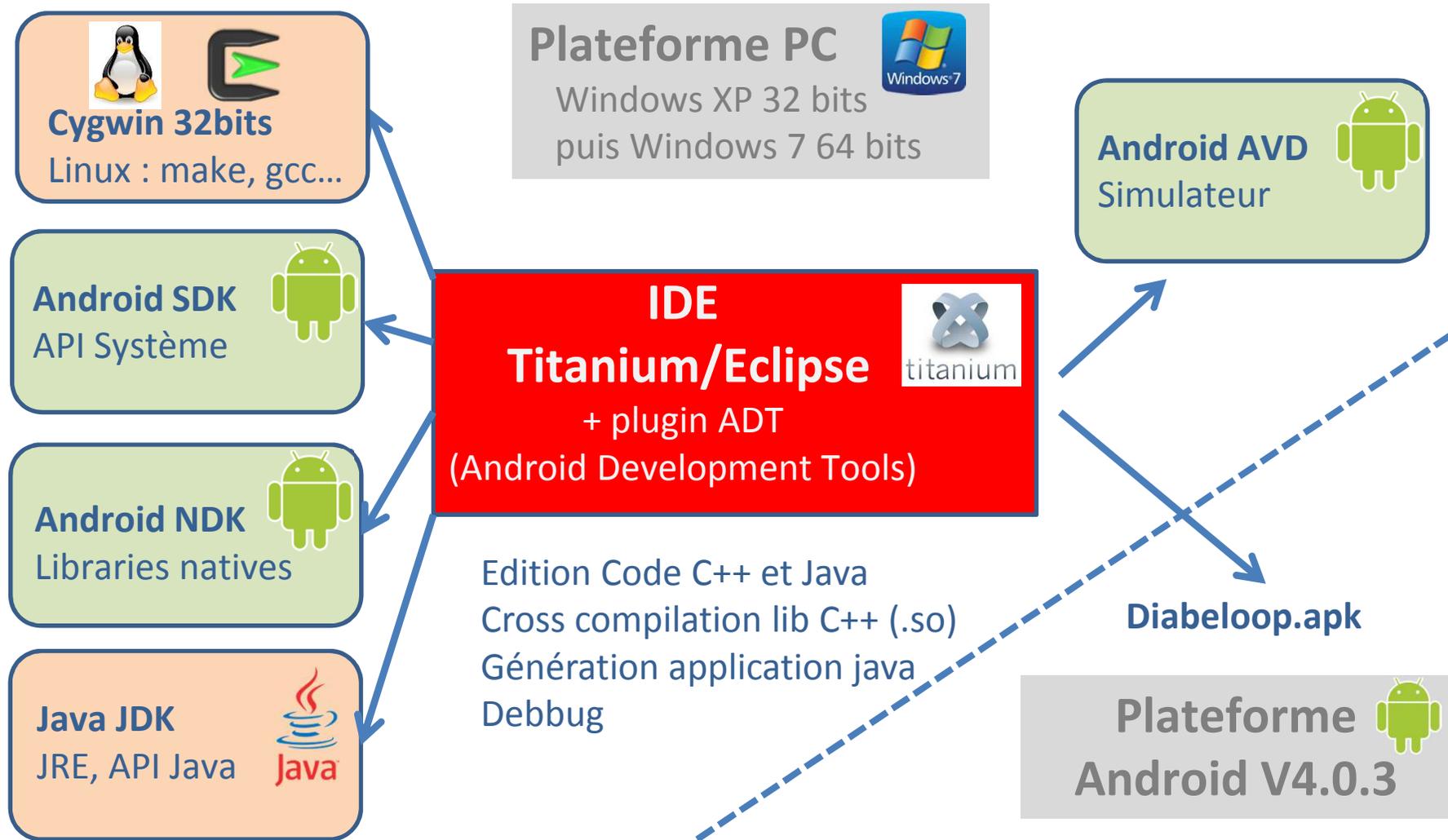


FIGURE 2.1 – Schéma du modèle compartimental du métabolisme glucidique de Hovorka (issu de Boiroux et al. (2011))



ENVIRONNEMENT DE DÉVELOPPEMENT V4.0



IHM DIABELOOP V2.0



ANSM ET CPP (COMITE POUR LA PROTECTION DES PERSONNES)

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
Dossier suM par Catherine RAVEAU-LANDON
Tél. +33 (0) 55 87 38 90
Fax. +33 (0) 55 87 37 17
E-mail : ea.dm-cco@ansm.sante.fr
N°Réf. : UECDA/2014-040

Saint-Denis, le **6 FEV. 2014**

Objet : DIABELOOP Sous projet 6.1.A : Validation de l'algorithme du pancréas artificiel Diabeloop en situation hospitalière sécurisée

N° d'enregistrement : 2013-A01657-38

Madame,

Vous avez adressé à mes services une demande d'autorisation pour la recherche biomédicale référencée ci-dessus.

Au vu des réponses apportées aux objections émises par l'ANSM par courrier en date du 18 12 2013, j'autorise cette recherche biomédicale en France. En vertu de l'article L.1121-4 du code de la santé publique, je vous précise toutefois que cette recherche biomédicale doit bénéficier d'un avis favorable du CPP pour pouvoir être mise en place en France.

Je vous rappelle notamment que, pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM, toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L.1123-9 et R.1123-35 du code de la santé publique, les effets/événements indésirables graves ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes sont à déclarer en vertu de l'article L.1123-10 du code de la santé publique, la fin de l'essai est également à déclarer en vertu de l'article L.1123-11 du code de la santé publique.

Je vous prie, d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

CERITD (Evry)
Biopart - Génopôle
Campus 3, Bâtiment 5, 1 rue Pierre Fontaine
91058 EVRY

A l'attention de Mme Ilham XHAARD
0160889359

Copie : CPP "Ile-de-France VI"

La directrice
Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques
et cosmétiques
Brigitte LEULS

CPP - Ile-de-France VI

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Président : Laurent CAPELLE
Vice-Président : Anne-Laure MORIN

Claude ANDRE - Odile BALAND - Magali BOUVIER - Nathalie BRION - Christophe DEMONFAUCON - Micheline DENANCE - Catherine FARGEOT - Marie-Hélène FIEVET - Anne-Marie FONCELLE - Marie GICQUEL-BENADE - Clarisse GOUDIN - Gilles HUBERFELD - Nathalie JOUNIAUX-DELBEZ - Annie LE FRANC - Christiane LOOTENS - Marie-Cécile MASURE - Michèle MEUNIER-ROITVAL - Thang NGUYEN - Alexia SAVIGNONI - Sophie TEZENAS DU MONTCEL - Martin THIBIERGE - Dominique VARIN

CPP/151-13 - ID RCB : 2013-A01657-38

Paris, le 10 janvier 2014

Monsieur le Docteur G. CHARPENTIER,
Médecine interne - Diabétologie
Hôpital Gilles de Corbeil
59, boulevard Henri Dunant
91106 Corbeil Essonnes cedex

Cher Collègue,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'avis favorable de votre protocole intitulé :

« Validation de l'algorithme du Pancréas Artificiel Diabeloop en situation hospitalière sécurisée » **DIABELOOP - Sous projet 6.1.A**

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, mes salutations distinguées.

**Le Président du CPP,
Docteur Laurent CAPELLE**



Smart Pompe
Debiotech



Lien manuel



Algorithme de pilotage de la pompe
Affichage informations pour patient/médecins
Pilotage capteur et pompe

Lien avec le médecin pour suivi du traitement et décisions



Lien avec le patient pour indiquer ses repas et son activité physique



Lien USB



Capteur glycémie 1
DEXCOM G4

Lien radio



Récepteur 1 Dexcom G4



Capteur glycémie 2
DEXCOM G4

Lien radio



Récepteur 2 Dexcom G4

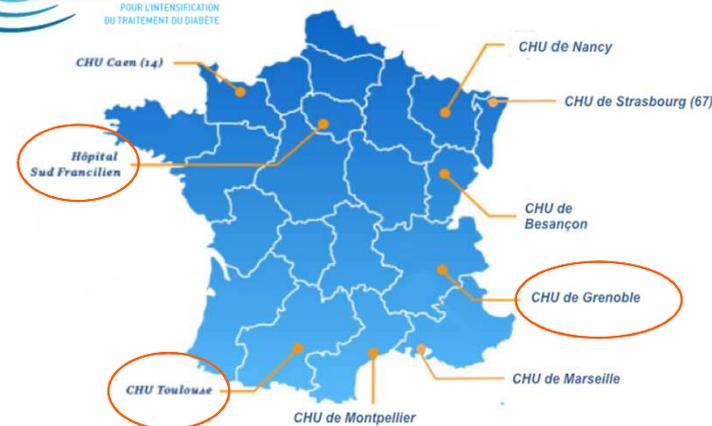
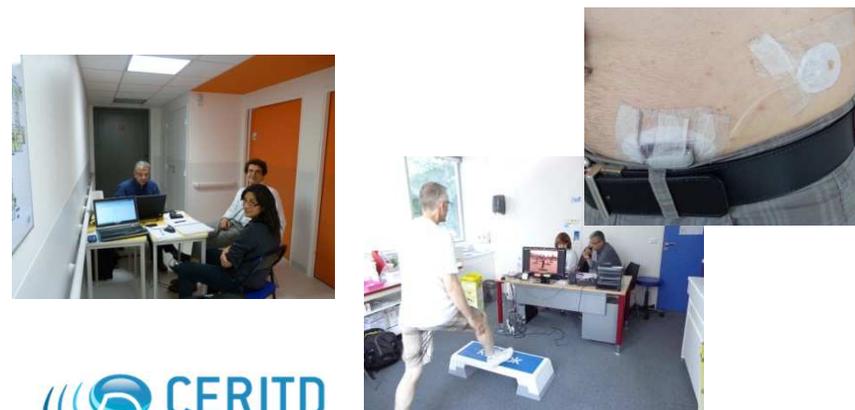
Sécurité : capteur indépendant

VALIDATION FONCTIONNELLE



VALIDATION CLINIQUE

- Protocole en cours sur 15 patients, 24h sur 3 hôpitaux
- Protocole suivant sur 3 jours en 2015



- **Un dispositif complet de délivrance d'insuline été développé de type « pancréas artificiel »**
 - Sous l'impulsion, et en interaction forte des cliniciens
 - A partir de composants existants : capteurs, pompe, smartphone, et de nouveaux algorithmes de boucle de contrôle
 - Ce dispositif est en test clinique
- **Le développement a été centré sur le logiciel**
 - Avec démarche qualité en lien avec les normes ISO13485 et un EN62304 => travail important soutenu par intervenant extérieur
 - Dans un environnement PC et Android => Difficultés pour suivre plateformes SmartPhone, stabilité des outils
- **Une réflexion en cours au LETI pour être ISO13485 pour le développement de DM, et faciliter le passage vers le marquage CE de produits**

QUESTIONS ?

Merci à tous les acteurs du projet

LETI: M. Antonakios, R. Campagnolo, M. Doron, F. Dutrech, I. Gai Gianetto, P. Jallon, J. Porcherot, V. Rat

CERITD: Dr Charpentier, Dr Franc, Dr Daoudi, L. Canipel, J.-H. Masgnaux, I. Xhaard, M.-H. Petit, M. El Makni

CHU:

- Pr Benhamou, Pr Cracowski, Dr Hodaj, Dr Quémerais, Dr Lablanche, A. Paris, D. Abry, A. Tournier (Grenoble);
- Pr Hanaire, Dr Melki, Dr Vaccaro, L. Cazals, M.-B. Arhainx (Toulouse) ;
- Pr Simon (Lyon, CRNH, CENS);
- Pr Renard, Dr Farret, J. Place (Montpellier);
- Pr Penfornis, Dr Boro (Besançon),
- Pr Jeandidier (Strasbourg),
- Pr Raccah (Marseille),
- Pr Reznik (Caen),
- Pr Guerci (Nancy)

Le financement et le support ITMO TS