

Université de Montréal

L'efficacité du pancréas artificiel externe durant l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 1

par Nadine Taleb

Département de sciences biomédicales, Faculté de médecine
Université de Montréal

Mémoire présenté à
Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal
dans le cadre du programme de maîtrise en sciences biomédicales
pour l'obtention du grade de maîtrise en sciences (M. Sc.)

Août 2016

© Nadine Taleb, 2016

Résumé en français

Problématique : l'activité physique est évitée par les patients atteints de diabète de type 1 (DbT1) malgré ses bénéfices et ce par crainte du risque d'hypoglycémie majoré par l'exercice. Le pancréas artificiel externe est une nouvelle technologie de trois composantes qui fonctionnent en boucle fermée, un système de surveillance continue du glucose (SSCG), un algorithme et une pompe à insuline. Peu d'études ont été conçues spécifiquement pour tester le pancréas artificiel pendant l'exercice. De plus, la précision des SSCG pourrait être compromise par les changements rapides du glucose au cours de l'exercice. **Objectifs** : 1) Tester et comparer l'efficacité des deux versions du pancréas artificiel, simple-hormone (insuline seule) et double-hormone (insuline et glucagon), pour prévenir l'hypoglycémie durant deux types d'exercice, en continu et par intervalles, chez les patients DbT1. 2) Comparer la performance de deux SSCG, Dexcom et Enlite, au repos et pendant l'exercice. **Résultats** : 1) Avec le système à simple-hormone comparé au double-hormone, 31,2% des participants ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie nécessitant un traitement par glucides vs. 9% ($p=0,02$) et $24,4 \pm 27,6$ % de temps était passé en hypoglycémie (glucose plasmatique < 4 mmol/l) vs. $4,4 \pm 14,3$ % ($p=0,0001$), respectivement. 2) Les moyennes de différence relative absolue par rapport au glucose plasmatique pour Dexcom vs. Enlite étaient comparables au repos 13,8 vs. 12,4% ($p=0,53$) et pendant l'exercice 22,5% vs. 20,4% ($p=0,58$). La comparaison repos vs exercice était significatif pour Dexcom ($p=0,005$) et Enlite ($p=0,007$). **Conclusions** : le pancréas artificiel à double-hormone engendre un moindre risque d'hypoglycémie et permet un meilleur contrôle de la glycémie que le système à simple-hormone. Les deux SSCG, Dexcom et Enlite ont une bonne performance, sont comparables, mais sont tous les deux moins précis durant l'exercice qu'au repos.

Mots-clefs : Diabète de type 1, hypoglycémie, exercice, pancréas artificiel externe, système de surveillance continue du glucose

Résumé en anglais

Background: Physical activity is often avoided by patients with Type 1 diabetes (T1D) despite its health benefits due to fear of its elevated hypoglycemic risk. The external artificial pancreas is a new technology that controls glucose via a closed-loop strategy of three components; a continuous glucose monitoring system (CGMS), an algorithm and an insulin pump. Studies of the artificial pancreas included physical activity sessions but were rarely designed to specifically assess its efficacy during exercise. Moreover, the precision of the CGMS can be affected by the rapidly changing blood glucose levels during exercise. **Objectives:** 1) To test and compare the efficacy of the two versions of the artificial pancreas, single-hormone (insulin only) and dual-hormone (insulin plus glucagon) during two types of exercise, continuous and interval, in patients with T1D. 2) To compare the performance of two CGMS, Dexcom and Enlite, at rest and during exercise. **Results:** 1) During single-hormone artificial pancreas in comparison to dual-hormone, 31.2% of the participants had at least one hypoglycemic episode necessitating treatment vs. 9% ($p=0,02$) and 24.4 ± 27.6 % of the time spent in hypoglycemia (plasma glucose < 4 mmol/l) vs. 4.4 ± 14.3 % ($p=0.0001$), respectively. 2) The mean relative absolute differences (MARD) in reference to plasma glucose for Dexcom vs. Enlite were at rest 13.8 vs. 12.4% ($p=0.53$) and during exercise 22.5% vs. 20.4% ($p=0.58$). The comparison of mean MARD's at rest vs. exercise were significant for Dexcom ($p=0.005$) and Enlite ($p=0.007$). **Conclusions:** The dual-hormone artificial pancreas was shown to be better than single-hormone at achieving hypoglycaemia-free control during exercise in adults with T1D. Dexcom and Enlite demonstrated comparable overall performances during rest and physical activity with a lower accuracy for both sensors during exercise.

Key words: Type 1 diabetes, hypoglycemia, exercise, external artificial pancreas, continuous glucose monitoring system

Table des matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 1	5
1.1 Définition	5
1.2 Complications liées au DbT1.....	6
1.3 Traitement et prise en charge	7
<u>1.3.1 Évolution du traitement</u>	<u>7</u>
<u>1.3.2 L'insulinothérapie</u>	<u>10</u>
<u>1.3.3 L'hypoglycémie; étiologie et conséquences.....</u>	<u>13</u>
<u>1.3.4 Nouvelles Technologies</u>	<u>18</u>
CHAPITRE 2 : LE PANCRÉAS ARTIFICIEL EXTERNE	19
2.1 Développement du pancréas artificiel	19
2.2 L'algorithme du pancréas artificiel	20
2.3 Système de surveillance continue du glucose.....	23
2.4 Le glucagon dans le pancréas artificiel	26
2.5 L'efficacité clinique du pancréas artificiel	29
CHAPITRE 3 : L'EXERCICE ET LE DIABÈTE DE TYPE 1	36
3.1 Effets métaboliques.....	37
3.2 Stratégies de contrôle glycémique.....	39
CHAPITRE 4 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS.....	42
4.1 Projet 1.....	42
<u>Hypothèse.....</u>	<u>42</u>
<u>Objectifs.....</u>	<u>42</u>
4.2 Projet 2.....	42
<u>Hypothèse.....</u>	<u>42</u>
<u>Objectifs.....</u>	<u>43</u>
4.3 Contribution de l'étudiante	43
CHAPITRE 5 : MÉTHODOLOGIE	45
5.1 Projet 1.....	45
<u>5.1.1 Design de l'étude et participants.....</u>	<u>45</u>

5.1.2 Procédures des visites:.....	46
5.1.3 Critères de l'étude et analyses statistiques :	52
5.2 Projet 2.....	53
5.2.1 Design de l'étude et participants.....	53
5.2.2 Procédures de l'étude	53
5.2.3 Critères de l'étude et analyses statistiques.....	54
CHAPITRE 6 : RÉSULTATS	57
6.1 Article du Projet 1	57
6.2 Article du Projet 2	86
CHAPITRE 7 : DISCUSSION	113
CHAPITRE 8 : IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVE DE RECHERCHE.....	122
CONCLUSION	124
BIBLIOGRAPHIE	125
ANNEXE I: Figures supplémentaires S4 à S9 de l'article 2.	134

Liste des tableaux

Tableau I	La thérapie conventionnelle et de la thérapie intensive dans l'étude du DCCT	8
Tableau II	Les principales cibles thérapeutiques chez les diabétiques selon les lignes directrices canadiennes	10
Tableau III	Principaux types d'insuline utilisés au Canada dans le DbT1	12
Tableau IV	Symptômes et sévérité de l'hypoglycémie	14
Tableau V	Sommaire des études comparant face-à-face le pancréas artificiel à simple- et double-hormone (groupe de Montréal)	34

Liste des figures

Figure 1	Relation entre le contrôle glycémique, le risque des complications micro-vasculaires et l'incidence de l'hypoglycémie sévère dans l'étude DCCT	9
Figure 2	Hypoglycemia-associated autonomic failure	16
Figure 3	Contrôle glycémique par catégories d'âge (T1D Exchange data)	17
Figure 4	Le principe de la boucle fermée du pancréas artificiel	20
Figure 5	Les délais approximatifs de l'insuline dans le système du pancréas artificiel	22
Figure 6	Schématisation d'un SSCG	24
Figure 7	T1D Exchange : Effet de l'utilisation des SSCG	26
Figure 8	Les actions du glucagon dans les différents systèmes et organes	28
Figure 9	Contrôle par un pancréas artificiel simple-hormone sur 12 semaines	31
Figure 10	Contrôle par un pancréas artificiel à double-hormone (15 heures)	32
Figure 11	Contrôle par un pancréas artificiel à double-hormone (5 jours)	33
Figure 12	Effets bénéfiques de l'activité physique dans le DbT1	36
Figure 13	Principales barrières contre la pratique de l'exercice chez les patients atteints de DbT1	37
Figure 14	Effet des différents types d'exercice sur la glycémie	38
Figure 15	DbT1 et exercice : la complexité du contrôle de la glycémie	39
Figure 16	Ergocycle et station de test cardiorespiratoire Moxus	48
Figure 17	Étapes d'une intervention	51

Liste des sigles

mcg	microgramme
h	heure
min	minute
mmol/L	millimole par litre
ui/kg	unité d'insuline par kilogramme

Liste des abréviations

ACD	Association Canadienne du Diabète
ARD	<i>Absolute Relative Difference</i>
CGMS	<i>Continuous glucose monitoring system</i>
CSII	<i>Continuous system insulin infusion (système continu d'infusion d'insuline)</i>
DbT1	Diabète de type 1
DbT2	Diabète de type 2
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IIQ	Intervalles interquartiles
IRCM	Institut de recherches cliniques de Montréal
MDI	<i>Multiple daily injection (injections quotidiennes multiples)</i>
NA	Non- applicable
SSCG	Système de surveillance continue du glucose

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Dr Rémi Rabasa-Ihoret de m'avoir accueillie au sein de son équipe au cours de ma maîtrise. Vous êtes un mentor hors-pairs qui a le don d'habiliter la personne à donner le meilleur de soi. Merci surtout pour votre confiance et soutien continu. Vous avez toute mon admiration et ma reconnaissance.

J'aimerais aussi remercier les membres du jury, Dr Isabelle Bourdeau et Dr Jean-Marie Boutin, pour leurs commentaires pertinents qui ont contribué à l'amélioration de ce mémoire.

Je remercie l'institut de recherches cliniques de Montréal de m'avoir octroyé la « Bourse TD pour l'excellence dans le domaine médicale », les Instituts de Recherche en Santé du Canada et les Fonds de Recherche du Québec – Santé pour leurs bourses d'études supérieures au niveau de la maîtrise. Je tiens également à remercier le Département des Sciences Biomédicales, La Faculté des Études Supérieures de l'Université de Montréal, le Centre de Recherche du Diabète de Montréal et La compagnie Eli-Lilly pour leur soutien financier au cours de ma maîtrise.

Merci à tous les participants qui ont consacré beaucoup de leur temps et qui tiennent à cœur l'importance d'avancer les traitements pour le diabète.

Je remercie tous les membres de l'équipe pour l'atmosphère chaleureux et collégiale. Je tiens surtout à remercier Corinne Suppère pour tout le travail et superbes moments partagés au cours de ce projet. Je remercie également Dr Ahmad Haidar pour son aide et sa rigueur scientifique. Merci à Virginie Messier, Annie Magnan, Maryse Dallaire et Jennifer René pour votre aide considérable dans ce projet. Je remercie mes amies et collègues de bureau Josée Leroux-Stewart et Valérie Savard pour tous les précieux moments partagés pendant ces deux années.

Merci à ma famille et à mon amoureux et âme sœur Rany.

À NAYA, KARL ET LÉO

Rappelez-vous toujours que

"Science is not only compatible with spirituality; it is a profound source of spirituality." — Carl Sagan

INTRODUCTION

Le Diabète du type 1 (DbT1) est une maladie chronique consécutive à la destruction auto-immune des îlots du pancréas, producteurs d'insuline (1). L'insuline est une hormone vitale pour le métabolisme (1). La gestion de cette maladie nécessite donc un traitement à vie avec de l'insuline exogène exposant les patients à de nombreux défis. La modalité de traitement idéale vise un contrôle optimal de la glycémie afin de réduire les risques de complications à long terme du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie et probablement complications macro-vasculaires) reliés aux hyperglycémies tout en minimisant les risques de complications à court-terme aigue en particulier le risque d'hypoglycémie (2) .

Le risque d'hypoglycémie qui peut entraîner la confusion, la perte de conscience et même parfois le décès constitue la barrière principale pour l'atteinte des valeurs cibles de glycémie (3). Malgré le progrès effectué dans les options de traitement disponibles tels que les analogues de l'insuline, les stylos injecteurs ou les pompes à insuline, près de 75% des patients n'atteignent pas les cibles glycémiques tout en faisant face à une moyenne de 3 épisodes d'hypoglycémie chaque semaine (3, 4).

La pratique régulière de l'activité physique est associée à de multiples bénéfices pour la santé et ce pour la population générale comme pour les patients DbT1 ; bien-être, prévention de la prise de poids, amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires, etc. (5, 6). Cependant pour les patients DbT1, la perte de la régulation physiologique de la sécrétion de l'insuline et son remplacement par de l'insuline exogène, dont la concentration plasmatique dépend de sa pharmacocinétique, explique le fait que l'exercice physique majore significativement le risque d'hypoglycémie, pendant mais aussi pour les 24h suivant la réalisation de l'activité physique (7). Plusieurs mesures de prévention ont été suggérées et étudiées à ce jour tel que la réduction des doses d'insuline basale ou prandiale et/ou la prise de collations. Cependant, les facteurs qui influencent les étapes à entreprendre pour contrôler la glycémie avec l'activité physique sont multiples et peu faciles à gérer par le patient (8). Par exemple, le type spécifique de l'exercice (continu, par intervalles, résistance, aérobic etc..), son intensité, son timing par

rapport au dernier repas et celui qui suit, la durée de l'exercice, le type du traitement (injections multiples d'insuline ou pompe), la glycémie au début de l'exercice et les épisodes d'hypoglycémie précédente, devraient être pris en compte préalablement par le patient afin d'ajuster ses doses d'insuline et la prise de collation (8). Même avec ces mesures, les épisodes d'hypoglycémie associés à l'exercice restent fréquents et la consommation des collations parfois excessives pour les éviter ou les traiter entraînent souvent des épisodes d'hyperglycémie. Ainsi, la crainte de l'hypoglycémie et ses conséquences constituent la principale barrière contre la réalisation de l'exercice malgré ses effets bénéfiques pour la santé des patients (9, 10). L'intégration de l'exercice dans le plan de traitement des patients de Dbt1 permettrait d'améliorer plusieurs composantes importantes du traitement. Par exemple l'intensification du traitement par l'insuline et les habitudes de vie défavorables (sédentarité et diète athérogénique) augmentent la prévalence de surpoids, obésité, résistance à l'insuline, dyslipidémie et par conséquent engendre un profil de risque cardio-métabolique plus élevé chez les patients atteints de DbT1 (11, 12). La prévalence de la dépression et de l'anxiété est aussi élevée pour les patients DbT1 (13-15). Pour tous ces éléments la pratique régulière d'activité physique permet une prévention des complications et peut contribuer à leur traitement. Des options qui assurent une amélioration du contrôle glycémique avec l'exercice, principalement une prévention des hypoglycémies, tout en simplifiant les décisions à prendre par les patients, correspondent à des besoins pour lesquels nous manquons de solutions thérapeutiques.

Récemment, l'utilisation de CGCM, un dispositif qui mesure le glucose interstitiel sous-cutané de façon quasi constante, et l'amélioration de la technologie des pompes à insuline, outils de perfusion sous-cutanée de l'insuline, ont motivé la recherche pour le développement d'un pancréas artificiel externe (16). Le pancréas artificiel a trois composantes : un SSCG, une pompe à insuline et un algorithme intelligent (logiciel) pour commander les infusions d'insuline. La nouveauté de cette approche réside dans l'ajustement dynamique (en temps réel) de l'administration d'insuline en fonction des glycémies afin de les maintenir dans les valeurs cibles (16). Deux versions du pancréas artificiel ont été développées en utilisant

l'insuline seulement (pancréas artificiel à simple-hormone) ou avec ajout de glucagon une hormone hyperglycémisante (administrée au besoin sous la forme de micro-bolus ; pancréas artificiel à double-hormone) (17). Les études cliniques, terminées ou en cours, menées par le groupe qui développe le pancréas artificiel dans ses deux versions à Montréal ont démontré une amélioration du temps passé dans les cibles glycémiques de 15 à 25% tout en réduisant de 4 à 8 fois le risque d'hypoglycémie (18-22). Néanmoins, jusqu'à présent peu d'études ont investigué spécifiquement la capacité du pancréas artificiel pour contrôler la glycémie associée à la pratique de l'exercice.

Dans le cas d'une hypoglycémie imminente, les hormones de la contre-régulation (le glucagon, le cortisol, l'adrénaline et l'hormone de croissance) sont normalement sécrétées pour opposer l'effet de l'insuline (3). Cependant, cette contre-régulation est dérégulée chez les patients atteints de DbT1 (3). La sécrétion du glucagon en réponse à l'hypoglycémie, devient déficiente chez les patients atteints de DbT1 précocement dès la première année suivant leur diagnostic (23). L'ajout du glucagon dans la version du pancréas artificiel à double-hormone pourrait ainsi offrir un avantage significatif pour la prévention des hypoglycémies durant l'exercice.

En plus du risque d'hypoglycémie en soi, l'autre défi pour réguler la glycémie chez les patients DbT1 est la rapidité des changements des taux de glucose associés à l'exercice (24). Alors, qu'une personne qui ne souffre pas de diabète peut ajuster ses taux d'hormones endogènes en un temps opportun, les patients DbT1 ne sont pas souvent capables de répondre à la vitesse des changements des glycémies durant l'exercice même en utilisant les analogues de l'insuline ayant l'action la plus rapide (7, 25). Les changements rapides de glycémie peuvent aussi influencer la performance des SSCG, une des composantes du pancréas artificiel (26). Le SSCG mesure le taux de glucose dans le fluide interstitiel sous-cutané, alors un délai d'équilibration du glucose entre les compartiments capillaires et interstitiels est à prévoir surtout en cas de changement rapide des taux de glycémie (27). Le SSCG pourrait donc donner un reflet moins précis de la glycémie pendant l'activité physique (28).

Le présent mémoire a pour but d'investiguer la capacité du pancréas artificiel à contrôler la glycémie pendant deux types d'exercice différents (continu et par intervalles) chez les patients DbT1. En comparant tête-à-tête les deux versions du pancréas artificiel (simple-hormone et double-hormone), l'effet lié spécifiquement à l'ajout du glucagon peut être étudié. En plus, la performance des deux SSCG, Dexcom et Enlite (les plus utilisés par les patients), est étudiée en comparant les valeurs de ces deux SSCG aux valeurs plasmatiques au repos puis pendant l'activité physique.

Le premier chapitre de ce mémoire expose le diabète de type 1, les modalités de traitement disponibles et le lien entre la survenue des complications et le contrôle de glycémie. Le risque d'hypoglycémie et ses inconvénients sont également discutés dans le premier chapitre. Dans le deuxième chapitre, une description détaillée du système du pancréas artificiel et de ses composantes y compris le SSCG est réalisée. Par la suite, l'efficacité du pancréas artificiel est discutée à la lumière des études cliniques clefs menées à date. Le troisième chapitre relate des effets bénéfiques et des changements métaboliques liés à la pratique de l'activité physique en général et chez les patients Dbt1 spécifiquement. Les quatrièmes et cinquièmes chapitres détaillent les objectifs et les méthodologies des projets couverts par ce mémoire. Les résultats sont présentés en forme de deux articles dans le sixième chapitre suivi par une discussion, une perspective clinique et une conclusion aux trois derniers chapitres.

CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 1

1.1 Définition

Le diabète de type 1 (DbT1) est une maladie causée par la destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas (1). Conséquemment, un déficit très important et souvent absolu en insuline caractérise cette maladie chronique. Le DbT1 est polygénique et du à une interaction entre plusieurs gènes de prédisposition et un ou plusieurs éléments environnementaux déclencheurs qui restent mal identifiés (29). Un peu moins de 10 % des patients présentent cette forme de diabète et on observe une augmentation de l'incidence du DbT1 à l'échelle mondiale pour des raisons inconnues (30). La maladie peut se présenter à tous les âges mais le plus souvent le diagnostic se fait pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte (29).

L'insuline est une hormone anabolisante qui maintient principalement l'homéostasie du glucose et des autres substrats énergétiques tels les acides gras et les corps cétoniques (1). En l'absence d'insuline, les patients sont souvent très symptomatiques présentant une polyurie, une polydipsie, une asthénie, une perte de poids, et éventuellement une cétose (présence de corps cétoniques) puis une acidocétose (baisse du pH sanguin conduisant au coma et même au décès en absence de traitement) (1). Le diagnostic de la maladie est déclenché par cette constellation de symptômes et confirmé par une valeur de glucose plasmatique à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L (31). Les marqueurs auto-immuns tels que les auto-anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-glutamate décarboxylase anti-GAD peuvent aider dans la différenciation du DbT1 des autres types de diabète. Le DbT1 est la cause de plusieurs complications aiguës et chroniques (micro-vasculaires et macro-vasculaires) qui en font un problème de santé majeur (31).

1.2 Complications liées au DbT1

Le DbT1 peut entraîner des risques de morbidité et de mortalité significatifs dus au développement de complications principalement reliés au mauvais contrôle de la glycémie. On distingue Les complications aiguës et les complications chroniques (31).

Les complications aiguës comprennent l'hypoglycémie (glucose $< 4,0$ mmol / L) et l'hyperglycémie (glucose > 11 mmol / L). Elles sont le plus souvent iatrogéniques liées à un traitement pharmacologique inadéquat. L'hypoglycémie qui est liée à une dose d'insuline trop importante, sera discutée en détails dans la section 1.4. L'hyperglycémie sévère est la cause des symptômes énumérés auparavant (polyurie, polydipsie, perte de poids, glycosurie, fatigue intense, cétose, acidocétose, coma et décès) et est liée à une dose d'insuline insuffisante (31).

Les complications chroniques comprennent les complications micro-vasculaires et les complications macro-vasculaires. Les complications micro-vasculaires; la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie périphérique ou autonome, sont spécifiquement causées par le diabète et le rôle de l'hyperglycémie dans leur survenue est bien établi (32). La rétinopathie est la première cause de cécité chez les adultes, la néphropathie la première cause d'insuffisance rénale terminale et la neuropathie la première cause d'amputations non traumatiques (33-35). Un contrôle optimal de la glycémie a des effets bénéfiques sur les complications micro-vasculaires (32). Les Complications macro-vasculaires telles que la coronaropathie, l'artériopathie des membres inférieurs et les accidents vasculaires cérébraux peuvent se présenter chez des sujets non-diabétiques mais leur risque est de 2 à 3 fois plus élevé chez les patients diabétiques et l'hyperglycémie a été liée à la survenue de ces complications (36, 37). Pour les patients DbT1 un bon contrôle de la glycémie réduit le risque de complications cardio-vasculaires et de mortalité (38).

1.3 Traitement et prise en charge

1.3.1 Évolution du traitement

Depuis la disponibilité de l'insuline en 1922, le DbT1 s'est transformé d'une maladie fatale à une maladie chronique dont le traitement ne cesse pas d'évoluer (39). Au début, le traitement dit conventionnel consistait en une à deux injections quotidiennes d'insuline pour réduire les symptômes d'hyperglycémie (32). L'évolution du traitement au cours des années a mis au point des outils de contrôle tels que les SSCG et le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) (biomarqueur estimant la moyenne des glycémies sur trois mois) (27, 40). Ces avancées ont permis de mener des études pour établir la relation entre un contrôle intensif qui rapproche les valeurs glycémiques de la normale et le risque de complications chroniques (survenue ou progression, prévention primaire ou secondaire) liées au diabète.

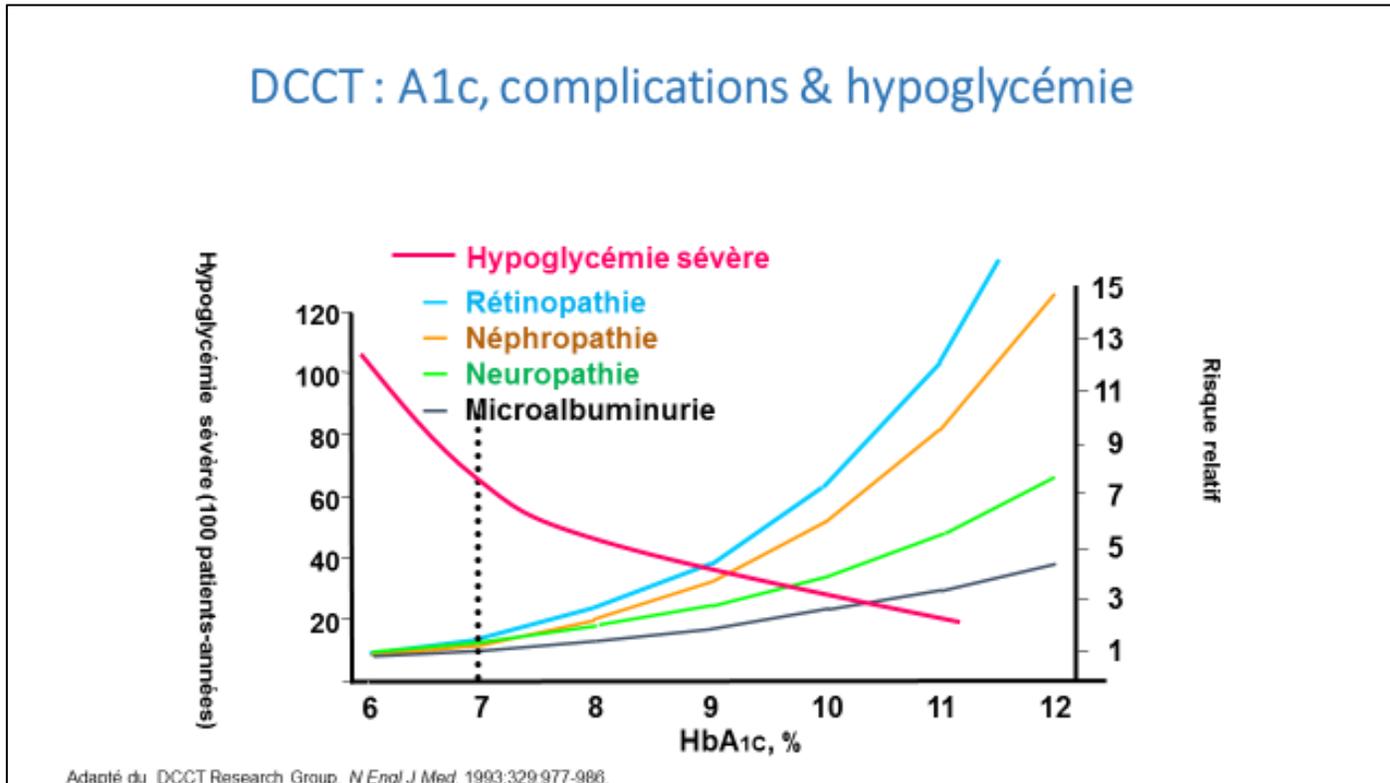
L'étude du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) parue en 1993 et son suivi observationnel ; l'étude *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial* (EDIC) constituent le pilier de l'évolution du traitement du diabète (32, 41). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée dont l'objectif était de comparer les effets de la thérapie conventionnelle et la thérapie intensive (Tableau I) sur la prévention et la progression des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie). L'effet sur les maladies cardiovasculaires a aussi été étudié lors du suivi observationnel. Au total, 1 441 patients atteints de DbT1 ont été recrutés de 1983 à 1989, avec des avantages significatifs de la thérapie intensive observés par rapport à la thérapie conventionnelle avant la fin de la période de suivi prévu. La thérapie intensive a démontré des diminutions; de 76% des risques de survenue et 54% de progression pour la rétinopathie, de 39% pour l'apparition de la micro-albumine et 54% pour l'albumine dans l'urine et de 60% pour la neuropathie (32). Ces effets sont liés au degré du contrôle glycémique (HbA1c) (figure 1). Cependant, la thérapie intensive est associée à un risque plus élevé de prise de poids (33% risque d'embonpoint), un surcoûts pour la thérapie et une augmentation du risque d'épisodes d'hypoglycémie (2 à 3 fois plus de risque d'hypoglycémie sévère) (figure 1) (32). Le suivi observationnel de cette cohorte à plus

long terme (étude EDIC) a aussi permis de démontrer des bénéfices sur l'incidence des évènements cardiovasculaires majeurs ainsi que sur la mortalité (38, 42-44).

Tableau I. la thérapie conventionnelle et de la thérapie intensive dans l'étude du DCCT (32)

Thérapie	Conventionnelle	Intensive
Nombre d'injections par jour	1 à 2	3 ou plus ou pompe à insuline
Autocontrôle glycémique quotidien	1 à 2	Minimum 4
Ajustement des doses d'insuline	Peu ou pas d'ajustement en dehors des visites médicales	Auto-ajustement en fonction de <ul style="list-style-type: none"> ○ autocontrôle glycémique ○ apports alimentaires ○ exercice anticipé
Suivi	Aux 3 mois	À chaque mois, en plus de contacts téléphoniques pour ajuster le traitement
Objectifs du traitement	Soulagement des symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Pas de symptôme de glycosurie ou d'hyperglycémie • Pas de cétone • Croissance et développement normal • Poids idéal • Pas d'hypoglycémie sévère 	Optimisation du contrôle glycémique <ul style="list-style-type: none"> • Glycémies entre 3,9 et 6,7 mmol/L • Glycémie postprandiale < 10 mmol/L • Glycémie la nuit (3h00) > 3,6 mmol/L (mesurée une fois par semaine) • HbA1c < 6,05% (mesurée une fois par mois)

Figure 1. Relation entre le contrôle glycémique, le risque des complications micro-vasculaires et l'incidence de l'hypoglycémie sévère dans l'étude DCCT (32).



Une thérapie intensive du DbT1 est donc recommandée pour la majorité des patients tout en minimisant les risques d'hypoglycémie. Pour atteindre ces objectifs, on doit recourir à une insulinothérapie associant plusieurs injections par jour ou une pompe à insuline et réaliser des ajustements des doses guidés par plusieurs mesures quotidiennes du glucose capillaire. Les valeurs glycémiques cibles selon les lignes directrices canadiennes pour la gestion du diabète sont détaillées dans le tableau II (2). Une prise en charge adéquate du diabète compte en plus de la pharmacologie (section 1.3.2) et l'auto surveillance des glycémies, l'accoutumance des bonnes habitudes de vie (diète convenable et activité physique quotidienne), le maintien d'un bon profil cardio-métabolique (cessation du tabagisme, contrôle des lipides et la tension

artérielle etc...) (12), ainsi qu'une bonne reconnaissance des hypoglycémies et leur traitement (section 1.3.3).

Tableau II. Les principales cibles thérapeutiques chez les diabétiques selon les lignes directrices canadiennes (2).

Équilibre Glycémique

Cible HbA1c

- $\leq 7,0 \%$

Chez la plupart des patients

- $\leq 6,5\%$

Si courte durée de diabète, jeunes patients, absence de maladies cardiovasculaires ou risque élevé d'hypoglycémie

- 7,1-8,5%

Si espérance de vie limitée, dépendance fonctionnelle, antécédents d'hypoglycémie grave ou absence de perception des hypoglycémies, maladies concomitantes multiples, maladie coronarienne, longue durée de diabète et difficulté à atteindre meilleur contrôle malgré traitement intensifié

Cible de glycémie préprandiale

- 4,0 -7,0 mmol / L

Cible de glycémie 2 h postprandiale

- 5,0-10,0 mmol / L
 - 5,0-8,0 mmol / L si la valeur cible de HbA1c n'est pas atteinte
-

1.3.2 L'insulinothérapie

La pharmacothérapie recommandée pour le traitement du DbT1 est l'insulinothérapie intensive, comparable à celle du DCCT (32). La plupart des insulines disponibles au Canada sont des insulines humaines recombinantes ou analogues (45). Des instruments facilitent l'administration sous-cutanée de l'insuline comme les seringues, les stylos injecteurs ou

pompe à insuline (46). Après l'injection sous-cutanée, l'insuline prend la configuration des complexes sous la forme d'hexamères. Ensuite, la pharmacocinétique de l'insuline est déterminée par la rapidité de dissociation de ces hexamères (45). Par exemple, l'insuline NPH est une insuline régulière dans laquelle on a ajouté de la « *neutral protamine Hagedorn* » (NPH) pour stabiliser les hexamères et allonger sa durée d'action. Une modification de la séquence des acides aminés s'applique dans le cas des insulines analogues, soit pour favoriser une dissociation rapide (analogues très rapides : Humalog®, Novorapid®, Apidra®) ou au contraire pour stabiliser les hexamères (analogue basal : Lantus®, Détémir®) et prolonger leur durée d'action. Les analogues rapides ou lents sont associés à un moindre risque d'hypoglycémie à cause de leur pharmacocinétique plus favorable que celle des insulines régulières (tableau III) (45).

Les régimes et dispositifs d'administration de l'insuline : Chez les sujets non-diabétiques, l'homéostasie du glucose est régulée, entre autres, par une sécrétion basale continue d'insuline et une sécrétion stimulée par des apports énergétiques exogènes. Dans le diabète de type 1, des injections quotidiennes multiples (MDI pour *Multiple Daily Injections*) ou par une pompe à insuline, système d'infusion continue d'insuline (CSII pour *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) sont utilisées afin de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline (45).

1. Pour le traitement par MDI, de l'insuline rapide ou très rapide est administrée avant chaque repas (selon des ratios glucides/insuline ou des doses fixes appelées bolus) et de la lente une ou deux fois par jour (soir et matin). Des seringues, des stylos injecteurs rechargeables, ou des stylos injecteurs pré-remplis sont utilisés (46).
2. Quant aux patients traités par une pompe CSII, de l'insuline très rapide est administrée à travers un dispositif de perfusion sous-cutanée. Ce qui permet de reproduire l'injection d'insuline basale grâce à un débit de base continu sur 24 heures (débit variable) ainsi que des bolus d'insuline prandiale administrés aux repas et aux collations (selon des ratios insuline/glucides) (47). L'insulinothérapie par pompe s'est démontrée plus efficace que les régimes basés sur l'insuline NPH et dans quelques études, meilleure que les analogues à longue durée d'action avec un moindre risque d'hypoglycémie (48, 49).

Tableau III. Principaux types d'insuline utilisés au Canada dans le DbT1

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action	Remarques
À action rapide ou très rapide (insulines préprandiales)*				
Lispro*† (Humalog®)	10 - 15 min	1 - 1,5 h	3 - 6 h	Inversion des acides aminés 28-29 (proline et lysine) de la chaîne B d'insuline normale
Aspart*† (Novorapid®)	10 - 15 min	1 - 2 h	3 - 6 h	Résidu proline de la position 28 de la chaîne B de l'insuline normale a été remplacé par l'acide aspartique
Glulisine * (Apidra ®)	10 - 15 min	1 - 1,5 h	3 - 5 h	Résidu asparagine de la position 3 de la chaîne B de l'insuline humaine normale a été remplacé par la lysine et la lysine de la position 29 de la même chaîne par la glutamine
Régulière† (Humulin R® et Novolin Toronto®)	30 - 60 min	2 - 4 h	6 - 10 h	Associé à un risque d'hypoglycémie plus important que : Lispro, Aspart et Glulisine
À action prolongée (insulines basales) **				
NPH† (Novolin NPH® et Humulin N®)	2,5 - 3 h	5 - 7 h	12 - 18 h	Suspension d'insuline combinée à de la protamine et du zinc Si cette insuline est administrée le soir on privilégie une administration au coucher afin de réduire le risque d'hypoglycémie
Detemir*** (Levemir®)	2 - 3 h	6 - 8 h	environ 24 h	L'acide aminé 30 de la chaîne B a été enlevé et le carbone du résidu B29 a subi une acylation. On a aussi ajouté un acide gras qui permet une association à l'albumine dans le compartiment plasmatique et qui stabilise les hexamères
Glargine*** (Lantus®) 100 Units/ml (BASAGLAR ^{MC}) 100 Units/ml (TOUJEO™ SoloSTAR®) 300 Units/ml	2 - 3 h 6 h	pas de pic pas de pic	environ 24 h jusqu'à 30 h	Deux arginines ont été ajoutées à l'extrémité carboxyle de la chaîne B de l'insuline et un résidu de glycine remplace l'asparagine en position A21 Toujeo n'est pas bio-équivalent aux lantus et Basaglar, un ajustement de dosage est nécessaire
* ce sont les insulines utilisées dans les pompes d'insuline † Des insulines prémélangées qui combinent des proportions différentes des insulines à action rapide et à action prolongée sont disponibles (Humulin 30/70, Novolin 30/70, Novolin 40/60, Novolin 50/50, et Novomix 30/70) ** une ou deux injections par jour. Besoin d'une 2 ^e injection plus élevée avec l'insuline NPH > Détémir > Glargine *** moindre risque d'hypoglycémie comparativement à l'insuline NPH				

© Adapté des lignes directrices de l'Association Canadienne du Diabète (45)

1.3.3 L'hypoglycémie ; étiologie et conséquences

Malgré les progrès thérapeutiques, l'hypoglycémie demeure fréquente chez les patients atteints de DbT1 et la crainte de ces épisodes associés à un risque de malaise et de coma, constitue souvent le principal obstacle empêchant l'atteinte d'un contrôle glycémique optimal (3).

Une hypoglycémie est définie par l'apparition des symptômes adrénérgiques et/ou neuroglycopeniques (tableau IV), la présence d'une glycémie en dessous de 4 mmol/L et la résolution des symptômes suite à la consommation des glucides (50). Les épisodes de l'hypoglycémie sont classifiés selon la sévérité des symptômes (tableau IV). La principale différence est lors d'une hypoglycémie sévère, l'aide d'une tierce personne est requise pour traiter (50). Le seuil de 4 mmol/L est la valeur autour de laquelle sont enclenchés les systèmes de contre-régulation physiologiques de la glycémie avec en particulier la sécrétion d'adrénaline et de glucagon (Section 2.4).

La fréquence moyenne des hypoglycémies rapportée par des patients est de l'ordre de deux épisodes d'hypoglycémie légers à modérés symptomatiques par semaine (3). Cette fréquence est probablement une sous-estimation car d'une part des études récentes ont rapporté une fréquence de 1.45 épisode par jour (51) alors que des études utilisant un SSCG rapportent 0,76 épisodes par jour et une moyenne de 1,5 heure par jour passées en hypoglycémie (51, 52). Les épisodes d'hypoglycémie sévères surviennent en moyenne de 1,1 à 3,2 fois par patient/année (53).

Tableau IV. Symptômes et sévérité de l'hypoglycémie

Symptômes de l'hypoglycémie	
Adrénurgiques	Neuroglycopéniques
<ul style="list-style-type: none">• Tremblements• Palpitations• Transpiration• Anxiété• Faim• Nausées• Picotements• Pâleur	<ul style="list-style-type: none">• Trouble de concentration• Confusion• Faiblesse• Somnolence• Vision embrouillée• Troubles de la parole• Maux de tête• Étourdissements
Sévérité de l'hypoglycémie	
Légère	
<ul style="list-style-type: none">• Présence de symptômes adrénurgiques• La personne est capable de se prendre en charge elle-même	
Modérée	
<ul style="list-style-type: none">• Présence de symptômes adrénurgiques et/ou neuroglycopéniques• La personne est capable de se prendre en charge elle-même	
Sévère	
<ul style="list-style-type: none">• La personne n'est pas capable de se prendre en charge elle-même• Peut-être accompagnée d'une perte de conscience• Glycémie généralement < 2,8 mmol/L	

Chez les sujets non diabétiques, une contre-régulation physiologique est normalement déclenchée quand la glycémie commence à baisser dans la zone inférieure des glycémies normales (3): La première défense est une cessation de la sécrétion de l'insuline (glucose entre 4,4 et 4,7 mmol/L) suivie par la libération du glucagon, première hormone de contre-régulation (glucose 3,6-3,9 mmol/L). Ce qui entraîne la production du glucose par le foie (gluconéogenèse et glycogénolyse) et les reins et son utilisation par les tissus. Les mêmes seuils glycémiques du glucagon libèrent l'épinéphrine, le cortisol et l'hormone de croissance via l'activation du

système parasympathique, sympathique et surrénalien. L'épinéphrine devient un facteur de défense critique en absence du glucagon. Les symptômes adrénériques et/ou neuroglycopéniques sont conséquemment déclenchés (par exemple tremblement ou sueurs) affectant le comportement de la personne et l'incitant à consommer des glucides (3).

Cette contre-régulation physiologique de l'hypoglycémie est sévèrement dérégulée en cas de DbT1, même dans la première année suivant le diagnostic, par des mécanismes multiples.

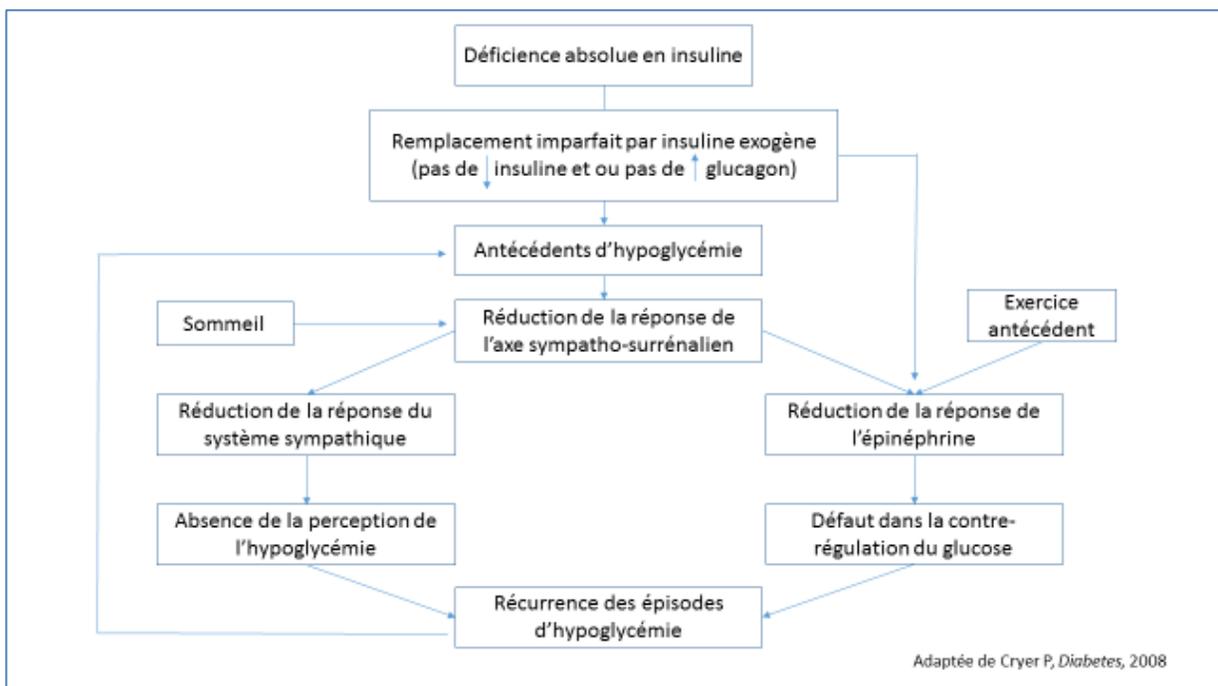
1) Destruction des cellules Bêta : Les différentes cellules des îlots de Langerhans du pancréas sont intimement liées entre elles pour un fonctionnement physiologique optimal. La destruction des cellules Bêta qui produisent l'insuline a un effet délétère sur la signalisation des cellules alpha, productrices du glucagon (54), qui deviennent moins sensibles aux seuils de glycémie et aux signaux du système nerveux autonome. En cas d'hypoglycémie, la libération du glucagon est diminuée et, inversement, en cas d'hyperglycémie elle n'est pas adéquatement supprimée (55). De plus, la somatostatine qui inhibe la sécrétion des hormones reste anormalement élevée en cas d'hypoglycémie (56). A noter, la somatostatine ne joue pas un rôle important en cas d'hypoglycémie chez les sujets sains (fonction normale des cellules Bêta) (57). Une action pharmacologique pour moduler sa sécrétion dans un contexte d'hypoglycémie pourrait cependant permettre une meilleure libération de glucagon (56).

2) Excès d'insuline exogène : cet excès pourrait survenir dans des différentes conditions ; un repas manqué, une activité physique, une maladie, un dosage erroné d'insuline, etc. ... L'insuline exogène produit un effet opposant sur l'action de toutes les hormones de contre-régulation libérées en réponse à l'hypoglycémie (3).

3) Récurrence des épisodes d'hypoglycémie : la fréquence et la sévérité des épisodes d'hypoglycémie peuvent atténuer les réponses de contre-régulation. Le défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies (*hypoglycemia-associated autonomic failure*) en une conséquence (Figure 2) (58). Les mécanismes exacts menant à ce phénomène d'altération de la réponse de l'axe sympatho-surrénalien sont encore mal identifiées. Des facteurs pourraient y être liés comme le contrôle glycémique strict (faible HbA1c avec une plus grande fréquence

des épisodes d'hypoglycémies), la neuropathie, l'âge avancé, longue durée de diabète, le sommeil et l'activité physique (58). Un cercle vicieux s'installe où les épisodes d'hypoglycémie se répètent. A chaque répétition, la réponse du système nerveux autonome est atténuée davantage ce qui mène à une diminution de la perception des symptômes par les patients (hypoglycemia unawareness) qui va favoriser la survenue d'un nouvel épisode difficile à détecter en raison des symptômes atténués (figure 2) (58). Les patients avec une réduction de la perception des hypoglycémies ont six fois plus de risque de faire un épisode d'hypoglycémie sévère (59). La prévention des épisodes d'hypoglycémie a le potentiel de restituer, au total ou partiellement, la perception des symptômes d'hypoglycémie (60).

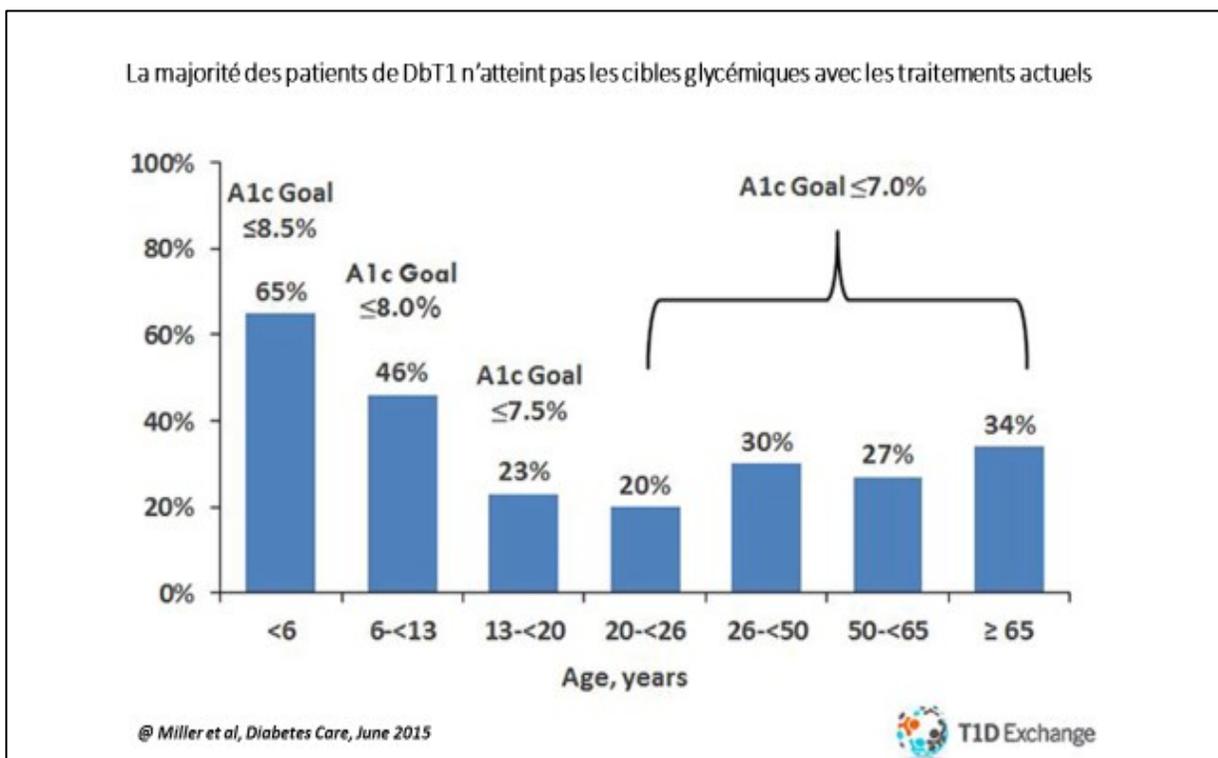
Figure 2. Hypoglycemia-associated autonomic failure



L'hypoglycémie présente des conséquences nocives dans la vie des patients atteints de DbT1. Les symptômes immédiats ressentis par les patients sont à la base des morbidités physiques et psychologiques de l'hypoglycémie; fatigue, effet sur la productivité au travail, risque d'accident automobile, effet sur l'activité physique, anxiété, crainte etc. (61). Les

hypoglycémies pourraient aussi avoir un effet défavorable sur la santé cardiovasculaire et la mortalité (62, 63). Avoir des hypoglycémies sévères au cours de l'année précédente doublait le risque de développer une maladie cardiovasculaire et augmentait de 2.74 fois le risque de mortalité (toutes causes confondues) chez les patients atteints de DbT1 (64). La relation causale entre hypoglycémie et morbi-mortalité cardiovasculaire est fortement suspectée mais non-démontrée. Des épisodes répétés peuvent engendrer divers dommages d'ordre cognitif chez les enfants ce qui n'a pas été encore démontré chez les adultes (65). Les épisodes d'hypoglycémie sévères quant à eux peuvent conduire à des chutes, des convulsions, au coma et même au décès. Malgré ces risques, l'étude du DCCT a clairement démontré que viser un bon équilibre glycémique, même au dépens de plus d'épisodes d'hypoglycémie, se traduisait par un meilleur pronostic cardiovasculaire et neurologique (32).

Figure 3. Contrôle glycémique par catégories d'âge (T1D Exchange data)



1.3.4 Nouvelles Technologies

De nouvelles technologies sont conçues et disponibles pour améliorer le contrôle de la glycémie et atténuer le risque d'hypoglycémie. Les systèmes de surveillance continue du glucose (SSCG), apparus en 2000, sont un bon exemple du progrès atteint; un cathéter sous-cutané est relié à un capteur qui enregistre la glycémie à toutes les cinq minutes et envoie directement les données à la pompe à insuline ou à un autre récepteur sur le patient (27). Le chapitre section 2.3 expose cette technologie en plus de détails. Le SSCG a facilité la mise au point d'une pompe avec suspension automatique à un niveau glycémique seuil (66). Ce type de pompe a démontré un moindre risque d'hypoglycémie en comparaison avec les pompes traditionnelles avec une réduction de 30% du risque d'hypoglycémie et une réduction très significative du risque d'hypoglycémie sévère (66).

De plus, dans les dernières années, le progrès de la technologie des SSCG couplée aux pompes à insuline plus performantes, a permis le développement du système du pancréas artificiel externe qui promet une révolution du traitement du diabète (16). Le pancréas artificiel est abordé profondément au chapitre 2. En bref, il s'agit d'un système de boucle fermée; le SSCG transmet ses valeurs à un algorithme de dosage qui commande de façon dynamique les débits et bolus des hormones (insuline et ou glucagon) par les pompes afin de maximiser le temps passé par les glycémies dans les cibles (16).

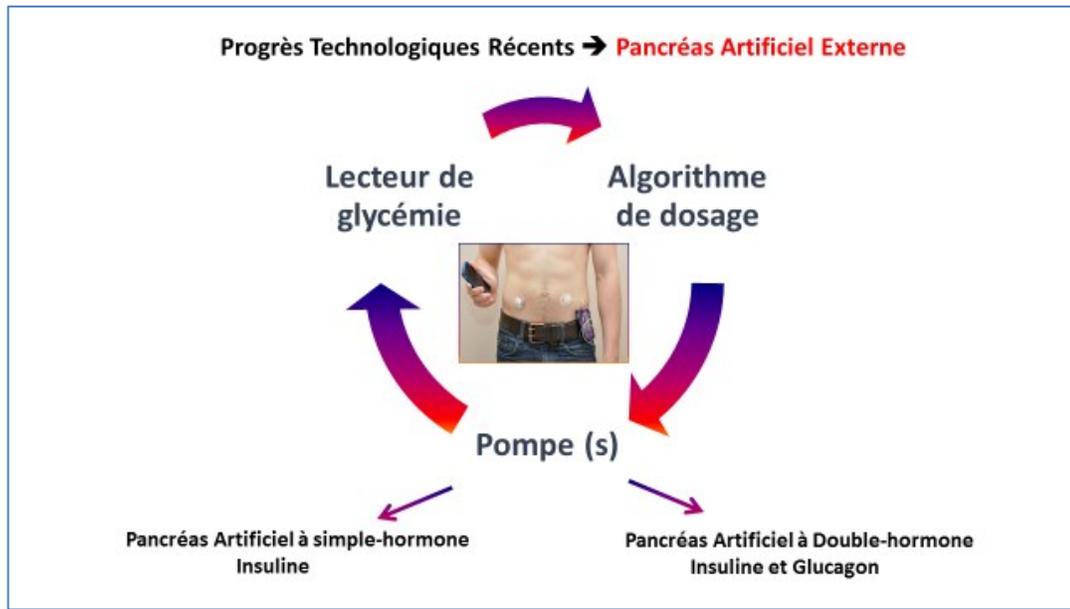
2.1 Développement du pancréas artificiel

L'idée de remplacer le pancréas défaillant chez les patients diabétiques par un pancréas artificiel a toujours hanté les scientifiques. Les premiers essais datent des années 70 qui ont mené à la mise au point du « *Biostator* »; une machine encombrante qui disposait des voies intraveineuses pour les mesures de glucose et l'infusion de l'insuline (67). Ce dispositif a néanmoins démontré la faisabilité à court terme d'un contrôle glycémique optimisé basé sur la disponibilité des glycémies et un ajustement rapide des doses d'insuline (67). La faisabilité de l'administration continue de l'insuline par la voie sous-cutanée a été démontrée vers la fin des années 70 (68). Dans la dernière décennie, le progrès technologique a pris de l'ampleur avec la conception des SSCG et l'amélioration de la performance des pompes à insuline facilitant le développement du système du pancréas artificiel externe (16, 68). Le pancréas artificiel dispose de trois composantes qui fonctionnent en boucle fermée (*closed-loop system*) ; un SSCG, une pompe à insuline et un algorithme pour commander les infusions des hormones. Les taux de glucose sont mesurés de façon quasi-continue (toutes les 5 minutes) et transmis à un algorithme qui, à son tour, commande les débits et bolus des hormones administrés par les pompes à infusion (figure 4).

Deux versions du pancréas artificiel ont été développées en utilisant l'insuline seulement (simple-hormone) ou avec ajout de glucagon (hormone hyperglycémiant, administrée au besoin sous la forme de micro-bolus ; double-hormone) ; l'ajout du glucagon vise à réduire encore plus le risque d'hypoglycémie (17). Plusieurs groupes académiques sont en cours de développer et tester cliniquement leurs propres systèmes du pancréas artificiel (simple- ou double-hormone). Le groupe de Montréal est le seul à avoir développé en parallèle les 2 versions simple-hormone et double-hormone systèmes et a donc été le premier groupe à rapporter les études qui comparent face à face ces deux versions (18-22). La comparaison

directe est essentielle pour reconnaître les avantages et/ou désavantages de l'ajout du glucagon au pancréas artificiel (élaboré dans les sections 2.4 et 2.5).

Figure 4. Le principe de la boucle fermée du pancréas artificiel



Également, des compagnies pharmaceutiques sont en compétition pour le développement et la commercialisation de leurs systèmes de pancréas artificiel (par exemple Medtronic a déposé en 2016 une demande pour approbation de leur système simple-hormone à la FDA alors que le groupe de Boston annonce le dépôt pour 2017).

2.2 L'algorithme du pancréas artificiel

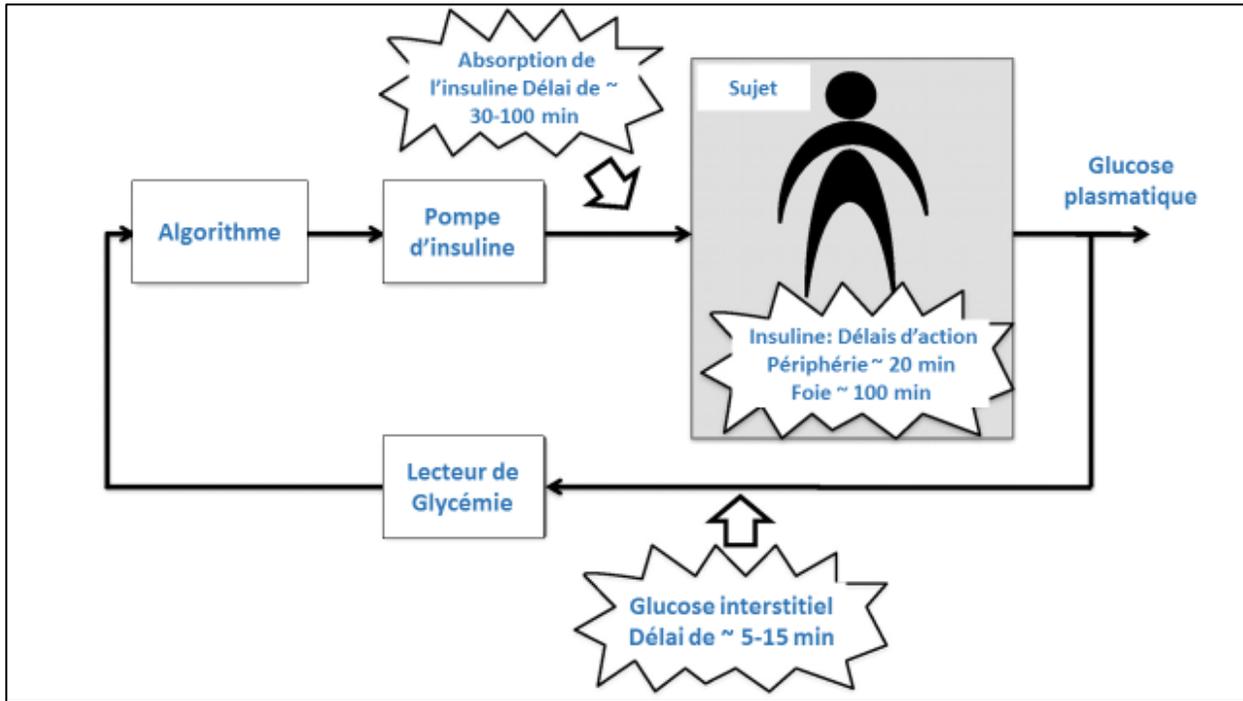
La conception des algorithmes du pancréas artificiel fait face à plusieurs défis qui incluent, en priorité, la pharmacocinétique des insulines sous-cutanée disponibles (figure 5), les inexactitudes des SSCG, les conditions qui apportent des changements rapides de la glycémie et les variations inter et intra-patients (69). Par exemple, le taux de glycémie pourrait augmenter plus rapidement que le temps nécessaire pour l'absorption et l'action de l'insuline injectée. Ou encore, le taux de glycémie chute plus vite que le temps pris pour se débarrasser de l'insuline déjà injectée. Les besoins

métaboliques d'une même personne pourraient avoir des fluctuations importantes selon son état de santé (infection, prise de certains traitements hyperglycémiant), son âge et ses hormones (menstruation ou gestation, puberté) (70).

Les algorithmes actuels sont dans leur majorité basés sur un des deux modèles les plus utilisés ; 1) le *proportional-integral-derivative controller* (PID) ou 2) le *model predictive control* (MPC). Une combinaison de ces deux modèles est parfois conçue pour administrer l'insuline et le glucagon ou encore un modèle qui repose sur la logique Fuzzy (69). Ce dernier modèle se fonde sur des valeurs approximatives à la place des valeurs exactes et pourrait ainsi se servir des connaissances empiriques des professionnels de la santé.

Le modèle PID est plutôt classique et réactif et répond aux changements du glucose en tenant compte des glycémies de base et l'air sous la courbe. C'est un modèle utilisé souvent par l'industrie (69). Le modèle MPC est favorisé par les groupes académiques. Ce modèle tient compte et intègre des compartiments pour la pharmacocinétique de l'insuline utilisée. Ce modèle se veut physiologique en reliant l'administration de l'insuline avec la consommation d'un repas et les excursions du glucose. Le débit de l'insuline est calculé d'une façon qui vise à minimiser la différence entre la concentration du glucose prédit par le modèle et la trajectoire cible du glucose sur, par exemple, une fenêtre de prédiction 2 h à 4 h (correspondant à la durée d'action d'un analogue de l'insuline à action rapide) (69, 71) . Le modèle MPC est similaire à un jeu d'échecs; l'histoire de jeu (glycémie initiale, actuelle et vitesse de changement) est utilisée pour planifier une stratégie avec plusieurs coups d'anticipation mais seulement le premier mouvement (le débit d'insuline pour les prochaines dix minutes) est appliqué puis une réévaluation des mouvements de l'adversaire (glycémie et vitesse de variation de celle-ci) se fait pour ajuster de nouveau la stratégie et ainsi de suite (71).

Figure 5. Les délais approximatifs de l'insuline dans le système du pancréas artificiel



Adapté de Cobelli, et al. (68)

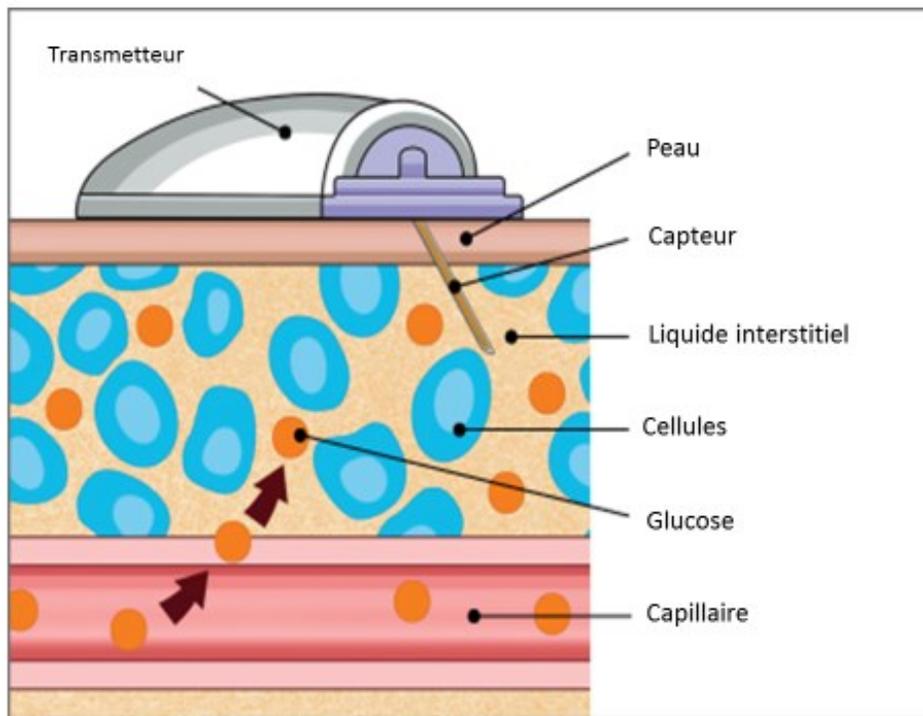
Les algorithmes sont dotés d' options de sécurité pour surveiller les débits et l'insuline à bord (insuline déjà injectée mais pas encore absorbée) avec un débit maximal permis et son arrêt complet de l'infusion quand la glycémie chute rapidement (69). Une personnalisation des algorithmes est possible en utilisant les données de poids ou doses d'insuline usuelles des patients (totales et/ou de bolus et/ou les ratios insuline/glucides de chaque individu pour initier l'algorithme). Les futurs algorithmes seront capables d'un apprentissage (*self-Learning modeling*) pour s'ajuster au fur et à mesure aux besoins spécifiques de chaque patient en se basant sur les multiples données collectées chaque jour et, par exemple, réduire les besoins en insuline si un programme d'entraînement améliore la sensibilité à l'insuline (72).

2.3 Système de surveillance continue du glucose

La surveillance de la glycémie est indispensable pour la gestion du DbT1. Les mesures capillaires (par glucomètres) sont d'une grande importance mais nécessitent des piqûres nombreuses qui sont gênantes pour les patients. Même les patients qui utilisent leurs glucomètres fréquemment obtiennent seulement une fraction de leur profile glycémique au cours de la journée (73). Par contre, les SSCG introduits récemment sur le marché permettent; 1) l'observation du profil glycémique 24 heures sur 24 en temps réel, 2) la connaissance de la tendance glycémique (élévation ou chute), 3) l'avertissement via des systèmes d'alarmes pour des valeurs glycémiques extrêmes (74).

La majorité de ces SSCG sont dotés d'un capteur sous-cutané lié à un transmetteur qui communique les valeurs directement à une pompe ou à un récepteur (figure 6) (74). En raison de contamination de la surface de l'électrode du capteur par des protéines et des facteurs de coagulation et le risque de thrombo-embolie, il n'est pas possible de mesurer le glucose directement dans le sang d'où le choix du liquide interstitiel (75). Le capteur obtient les mesures du glucose dans le liquide interstitiel à partir d'une réaction rédox (oxydation-réduction). En bref, le glucose réduit une enzyme qui a comme rôle d'oxyder l'électrode du capteur. Le nombre des électrons libérés est proportionnel aux nombres des molécules de glucose dans le liquide interstitiel (75). Le choix des enzymes (affinité au glucose), la nature et les électrodes et détails des réactions électrochimiques représentent une des différences entre les divers modèles et générations des SSCG.

Figure 6. Schématisation d'un système de surveillance continue du glucose

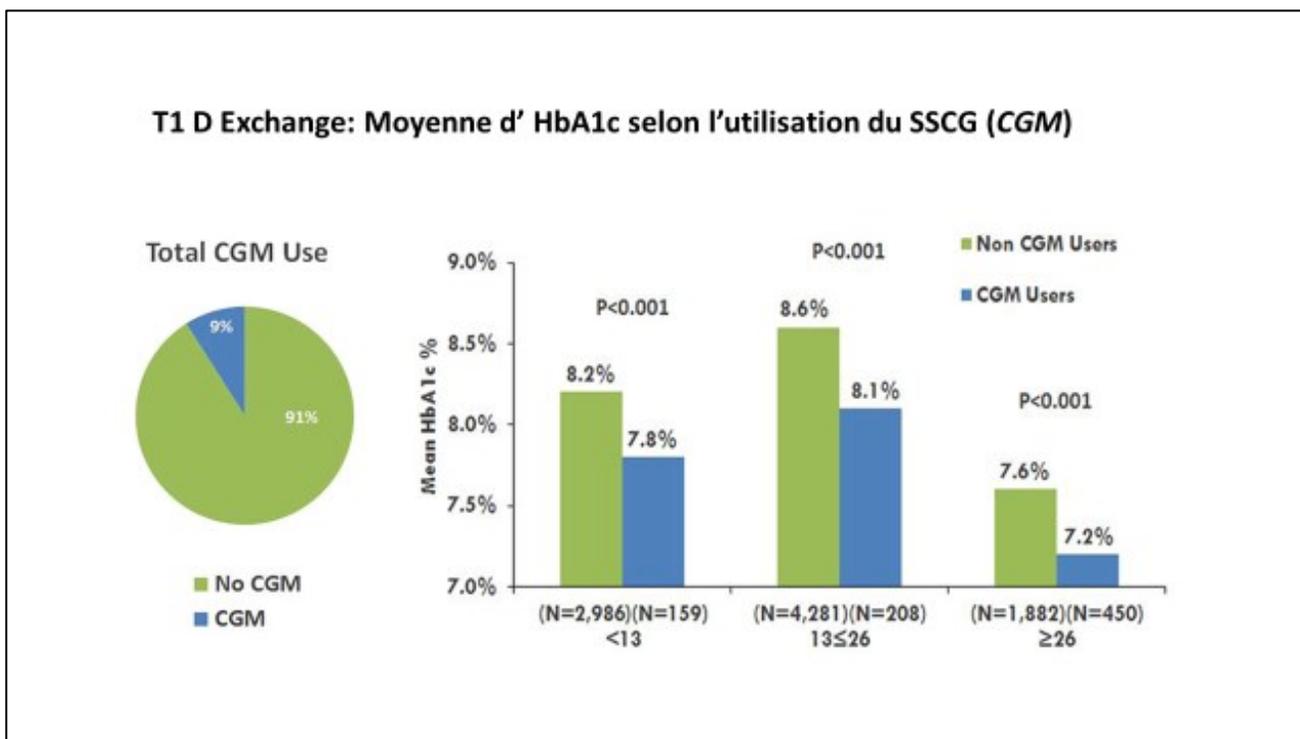


Les SSCG disposent de plusieurs algorithmes pour interpréter les signaux et les transformer en estimé du glucose sanguin. On compte : des algorithmes de calibration, de filtrage des signaux bruyants, de compensation pour le décalage dans le temps par rapport à la glycémie capillaire, de détection des défauts de dégradation du capteur et de prévision de glucose pour les alarmes hypo- et hyper-glycémiques (76). Les SSCG actuels doivent être calibrés avec la réalisation d'une glycémie capillaire au moins deux fois par jour. Pour réaliser ces calibrations il vaut mieux viser des temps où les glycémies sont plutôt stables par exemple avant les repas et en absence d'activité physique ou éléments de stress etc.(76) Le décalage du temps nécessaire pour équilibrer le glucose capillaire et interstitiel est surtout exagéré quand les taux de glucose changent rapidement (repas, exercice, stress). Ce décalage demeure un défi important pour la performance des SSCG. Depuis la première génération des SSCG en 2000, des améliorations considérables ont été mises en œuvre. On parle des erreurs

par rapport au glucose sanguin qui sont passées de $\pm 20\%$ avec la 1^e génération à $\pm 10\%$ avec les SSCG de la troisième génération (77).

L'utilité des SSCG a été démontrée dans plusieurs études cliniques avec une réduction du risque d'hypoglycémie et/ou une baisse de l'hémoglobine glyquée et leur rôle dans le pancréas artificiel est sans aucun doute primordial. Par exemple, l'étude d'envergure du *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)* a démontré une amélioration du contrôle glycémique (baisse d'HbA1C) avec l'usage régulier des SSCG chez les enfants et les adolescents (78). Ces avantages s'appliquent aussi aux adultes atteints de DbT1 et autres types de diabète (78-80). Les dernières évaluations réalisées par le groupe *T1D exchange* ont mis en évidence que les patients qui utilisent des SSCG ont un meilleur contrôle glycémique mais ont également démontré que seulement 9 % des patients diabétiques ont recours à cette technologie (figure 7) (81). Les coûts, les défis liés à l'utilisation des multiples données et la gestion des alarmes constituent probablement les 3 causes principales de la faible utilisation des SSCG.

Figure 7. T1D Exchange : Effet de l'utilisation des systèmes de surveillance continue du glucose (81).



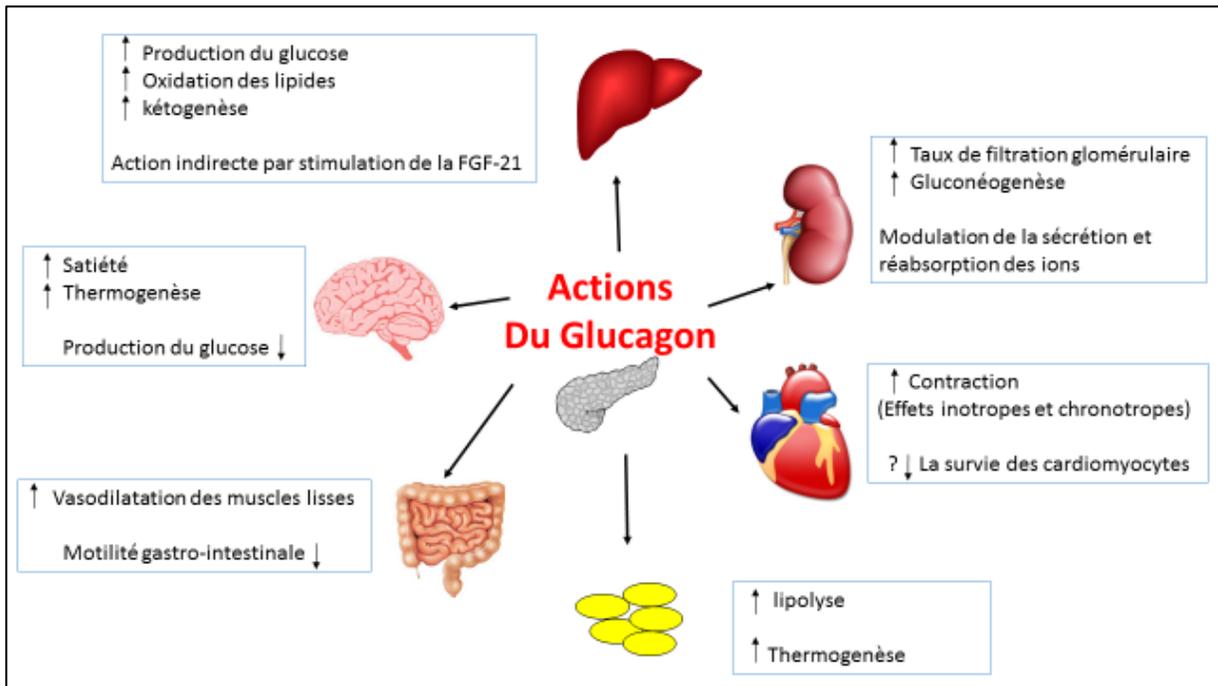
2.4 Le glucagon dans le pancréas artificiel

Le diabète est une maladie bi ou multi-hormonale impliquant la dérégulation d'autres hormones que l'insuline (82). Par exemple le glucagon, la principale hormone hyperglycémisante est insuffisamment libérée en cas d'hypoglycémie et inadéquatement supprimée lors des périodes d'hyperglycémie chez les patients diabétiques (55). Le glucagon constitue la première ligne de défense contre l'hypoglycémie en mobilisant le glucose à partir du foie (glycogénolyse et gluconéogenèse) (58). Donc, le défaut de sa sécrétion en cas d'hypoglycémie accroît significativement le risque d'hypoglycémies pour les patients atteints de DbT1 (3).

Cependant jusqu'à maintenant, le glucagon est seulement approuvé pour le traitement des hypoglycémies sévères sous la forme d'une injection sous-cutanée de 1mg (83). Par contre, le pancréas artificiel double-hormone propose un mode d'administration et une utilisation différente. Le glucagon est alors injecté via une pompe sous la forme de mini-bolus intermittents (total de 0,033 à 0,82 mg / jour) pour traiter ou prévenir les épisodes d'hypoglycémie (84). On distingue, deux approches adoptées dans les différents systèmes à double-hormone. Soit que l'on donne le glucagon après avoir suspendu l'insuline en cas de chute de glucose (approche moins agressive dans laquelle le glucagon constitue une sécurité supplémentaire) ou on l'utilise pour permettre une administration d'insuline plus agressive visant une glycémie moyenne plus basse et dans laquelle l'administration généralement plus fréquente et à doses plus élevées de glucagon peut aussi servir à compenser des épisodes d'hyperinsulinisation iatrogène (69, 84).

Outre son effet principal sur le métabolisme du glucose hépatique, le glucagon présente des effets systémiques multiples par le biais de son récepteur largement exprimé dans les différents organes et tissus (figure 8) (85, 86). Les études cliniques disponibles indiquent que les systèmes à double hormone permettent une réduction supplémentaire du risque d'hypoglycémie sans être associé à court terme à des effets secondaires (section 2.5) (84). Dans la section suivante, les fonctions systémiques connues du glucagon sont brièvement décrites.

Figure 8. Les actions du glucagon dans les différents systèmes et organes.



Le glucagon favorise la lipolyse dans le foie mais cette fonction n'est pas bien identifiée au niveau des adipocytes (87, 88). Il agit sur le système cardiovasculaire par ses effets inotropes et chronotropes et sur le système pulmonaire par l'intermédiaire de son effet bronchodilatateur qui exerce des impacts hémodynamiques dépendants de la fonction cardiaque de base (89-91). Dans le système rénal, le glucagon augmente le taux de filtration glomérulaire et l'excrétion des ions (92). Il a aussi un effet sur l'équilibre de potassium principalement via la glycogénolyse (93). De façon intéressante, le glucagon a le potentiel de réduire le poids en raison de l'accentuation du sentiment de satiété centrale et l'augmentation de la dépense énergétique (thermogénèse des adipocytes et au niveau central) (94-96). Le glucagon est également connu pour son atténuation de la motilité gastro-intestinale et la stimulation de l'axe hypothalamique-hypophysaire ; deux fonctions qui pourraient expliquer ses effets secondaires des maux de tête, de nausée et des vomissements (97-100). Cependant, La plupart des effets systémiques ont été décrits suite à des quantités élevées de glucagon (supérieures à 1 mg par dose),

contrairement aux mini-bolus beaucoup plus faibles de glucagon dans le pancréas artificiel (un total de 0,03 à 0,80 mg par jour). Ce fait combiné à l'absence d'effets indésirables dans les études de courtes durées sont rassurants. Toutefois, les effets bénéfiques et secondaires indésirables de l'utilisation prolongée dans le pancréas artificiel du glucagon restent à déterminer.

Un autre défi pour le pancréas artificiel est de trouver une formulation stable qui résiste aux problèmes d'agrégation et de dégradation observées avec la formulation actuelle du glucagon, une poudre lyophilisée qui doit être normalement utilisée immédiatement après reconstitution (101). Le glucagon en raison de la formation de fibrilles, non seulement perd sa fonction in-vivo, mais peut également être cytotoxique (102). Plusieurs options sont en cours de développement actuellement afin d'avoir une formulation stable qui est compatible avec une utilisation dans les pompes à perfusion pendant plusieurs jours, y compris l'utilisation de solutions alcalines, des analogues du glucagon et des excipients qui stabilisent glucagon à un pH neutre (101, 103, 104). Une fois disponibles, le profil d'innocuité de l'utilisation chronique des nouvelles formulations devrait être à son tour testé cliniquement. Deux formulations sont actuellement testées dans des études de phase III.

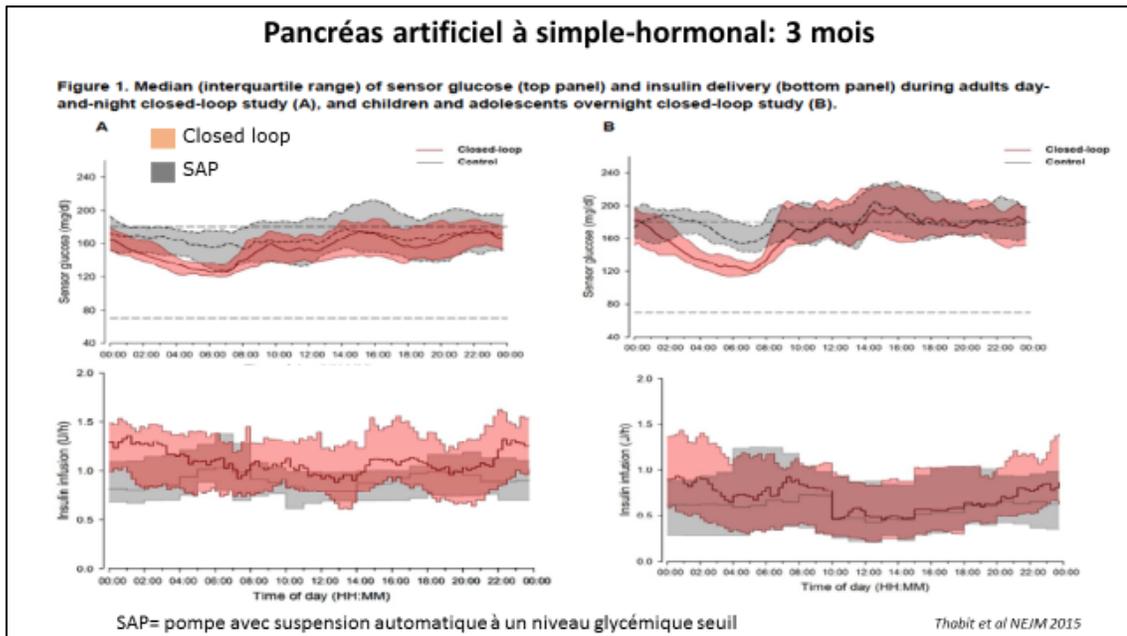
2.5 L'efficacité clinique du pancréas artificiel

Chaque système du pancréas artificiel en développement se fait tester au début dans des environnements bien contrôlés (un laboratoire, unité de recherche clinique), puis libres mais supervisés (des camps, hôtels) avant de passer aux conditions de vie usuelles sur des périodes de plus en plus prolongées. La majorité des études menées à date par des différents groupes académiques ont démontré des bénéfices associés à l'utilisation du pancréas artificiel (69). Les études sont souvent randomisées pour comparaison entre un système à simple-hormone ou à double-hormone avec la thérapie par pompes conventionnelles ou avec une pompe dotée de la fonction de suspension automatique à un seuil hypoglycémique (69). Le groupe de Montréal est par contre le seul à avoir

développé à la fois une version simple hormone et une version double hormone ce qui a permis de réaliser des études comparant les deux versions face à face. Pour ce mémoire, on discute certaines études clés qui représentent chaque version et un sommaire des études de comparaison du groupe de Montréal.

Le pancréas artificiel à simple-hormone : A ce jour l'étude la plus longue (3 mois) du pancréas artificiel dans des conditions de vie libres est le meilleur exemple qui démontre le potentiel de cette technique (105). Des adultes portaient le pancréas artificiel jour et nuit alors que des adolescents et enfants l'utilisaient seulement pendant la nuit. Le bras contrôle de l'étude est une pompe à suspension automatique. Le pancréas artificiel majore le pourcentage du temps passé dans les valeurs cibles de 10-15%, avec une baisse de 0,8 mmol/L pour la moyenne de la glycémie et de 0,4% pour l'HbA1C tout en réduisant les taux des épisodes d'hypoglycémie (figure 9). Dans une autre étude où des adultes étaient sous contrôle par pancréas artificiel seulement durant la nuit sur une période de 8 semaines, le temps passé en valeurs cibles augmentait de 8.6% et l'HbA1c diminuait d'une moyenne de 0,2% (106).

Figure 9. Contrôle par un pancréas artificiel simple-hormone sur 12 semaines.



Le pancréas artificiel à double-hormone : le groupe de Montréal a démontré pour leur première étude (adultes sur 15 heures) une augmentation du temps passé dans les valeurs cibles de 15% et une diminution de 10 % dans le temps passé en hypoglycémie (figure 10) (22). L'utilisation du pancréas artificiel double-hormone du groupe de Harvard-Boston par des adultes et adolescents sur 5 jours diminuait les épisodes d'hypoglycémie et la moyenne glycémique de 0,8 – 1,4 mmol/L tout en augmentant le temps dans les cibles de 10-15% (107) (figure 11). Les versions actuelles du pancréas artificiel à double hormone restent encombrantes car l'ajout du glucagon nécessite l'utilisation d'une deuxième pompe, pour lequel en l'attente de formulations stables, il faut reconstituer du glucagon chaque jour ce qui implique aussi de changer de cartouche et de tubulure. Une comparaison directe avec le système à simple hormone est nécessaire pour juger de la pertinence et l'importance du glucagon de façon générale ou dans certaines conditions et ou certaines catégories de patients.

Figure 10. Contrôle par un pancréas artificiel à double-hormone (15 heures)

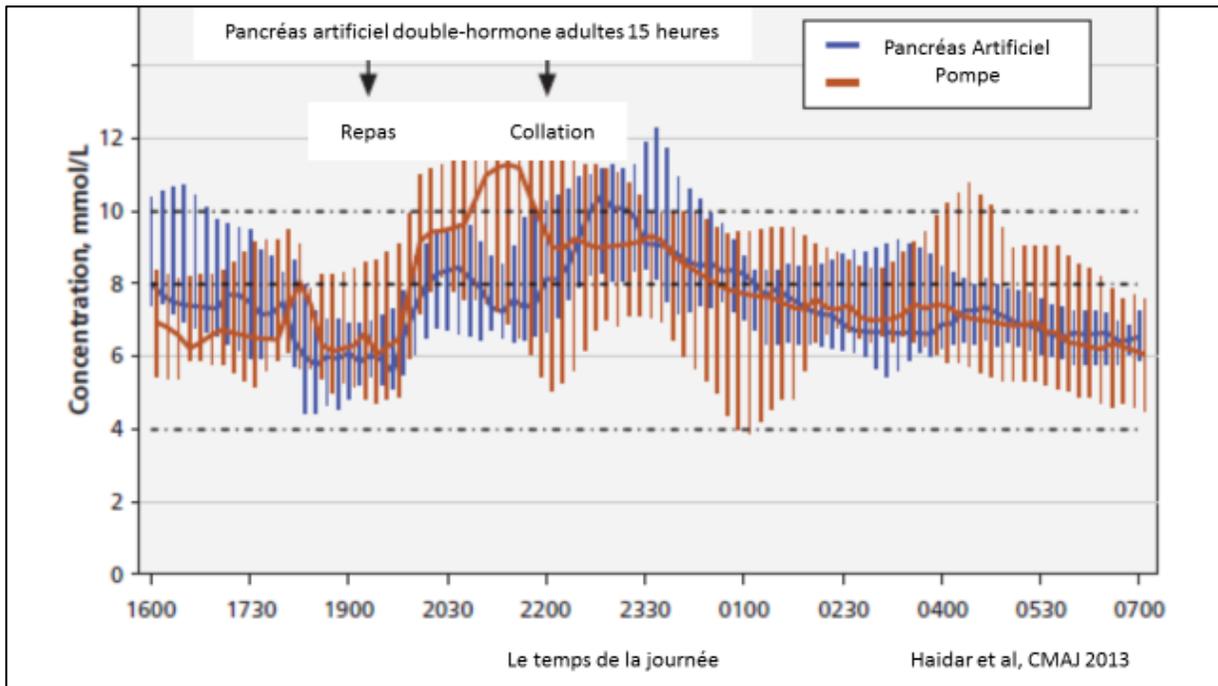
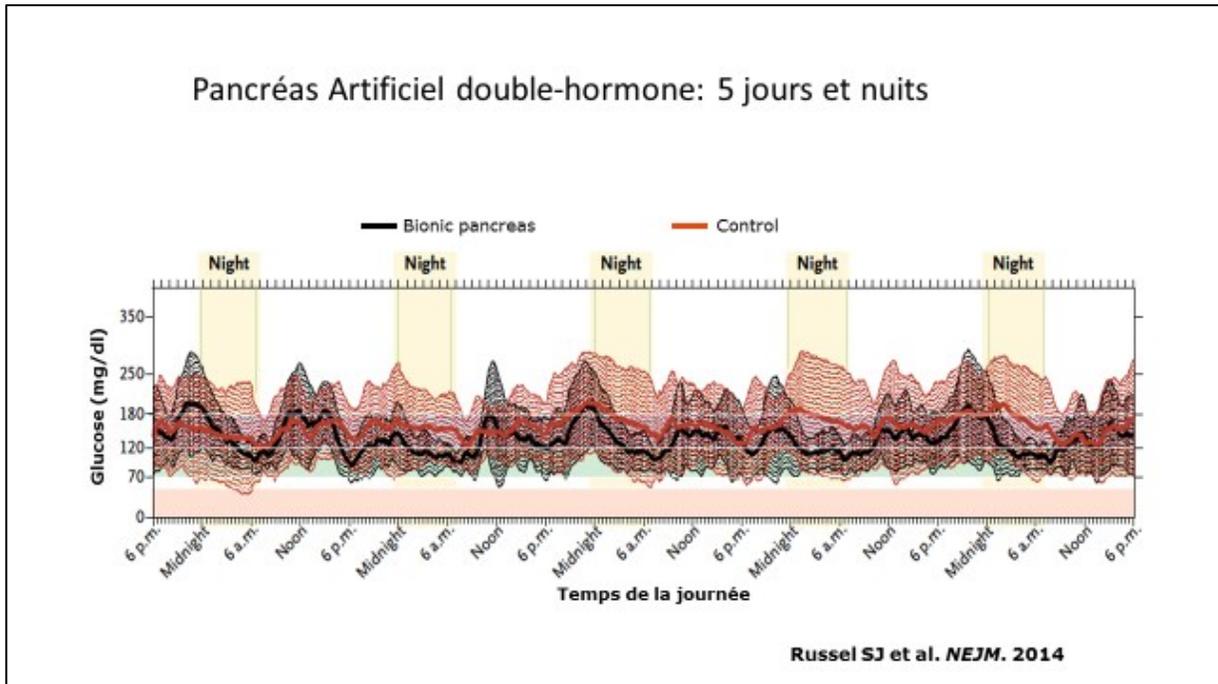


Figure 11. Contrôle par un pancréas artificiel à double-hormone (5 jours).



Pancréas artificiel Simple-hormone vs. Double-hormone : le tableau V est un sommaire des études menées par le groupe de Montréal comparant les deux systèmes face-à-face ; Il se dégage de ces études que l'ajout du glucagon pourrait permettre d'obtenir un meilleur contrôle mais surtout diminue davantage le risque d'hypoglycémie qu'avec la version simple hormone utilisant exclusivement de l'insuline (18-21). D'après une analyse regroupée non-publiée couvrant le contrôle glycémique pour la période nocturne (de 23h :00 à 7h :00 et combinant 4 essais cliniques avec 108 patients (65 adultes et 43 pédiatriques), le temps passé en valeurs glycémiques cibles (4-8 mmol/L) augmentait de 10% de plus avec l'addition du glucagon tout en diminuant le risque des épisodes d'hypoglycémie de 50% et la moyenne de glycémie de 0,3 mmol/L de plus qu'avec la version simple hormone. Aucun effet secondaire n'a été reporté en liaison avec le glucagon dans les études par les différents groupes de recherche.

Tableau V. Sommaire des études comparant tête-à-tête le pancréas artificiel à simple- et double-hormone (groupe de Montréal).

Essais (réf #)	Bras	n	Cadre	Durée	Exercice	Âge (ans)	Glucagon (µg)	Glucose (mmol/L)	Temps <4.0mmol/L (%)	Épisodes d'hypoglycémie par patient
(21)	Double-hormone Simple-hormone Pompe (CSII)	30	IRCM (inpatient)	24 h	60 min/24 h	33 ± 18	181 /jour et 52 /nuit NA NA	8,0 ± 1,4 7,7 ± 1,4 7,9 ± 2,1	1,5 (0 – 3,5) 3,1 (0,6 – 8,7) 13,3 (2,8 – 21)	0,30 /jour, 0 /nuit 0,43 /jour; 0 /nuit 1,73 /jour; 0,45/nuit
(20)	Double-hormone Simple-hormone Pompe (CSII)	33	Camp (outpatient)	23-07h 3 nuits	NA	13 ± 3	40 /nuit NA NA	7,7 8,1 9,3	0,0 (0 – 2,4) 3,1 (0 – 6,9) 3,4 (0 – 11,0)	0 /nuit 0,04/nuit 0,15 /nuit
(18)	Double-hormone Simple-hormone Pompe (CSII)	28	Maison (outpatient)	23-07h 2 nuits	NA	33 ± 17	69 /nuit NA NA	6,2 6,2 6,7	1,0 (0 – 8,0) 5 (0 – 13,0) 14 (4,0 – 28,0)	0,05 /nuit 0,11 /nuit 0,25 / nuit
Non-publié	Double-hormone Simple-hormone Pompe (SAP)	23	Vie libre (Outpatient)	60 h	Libre	41 ± 15	582/60 h NA NA	7.9 ± 1,6 7,9 ± 1,2 7,5 ± 1,5	3,6 (1,4 – 4,9) 3,9 (2,2 – 7,0) 7,9 (5,3 – 14,7)	0,26/60 h; 0,09/nuit 0,61/60h; 0,22/nuit 1,48/60h; 0,39/nuit

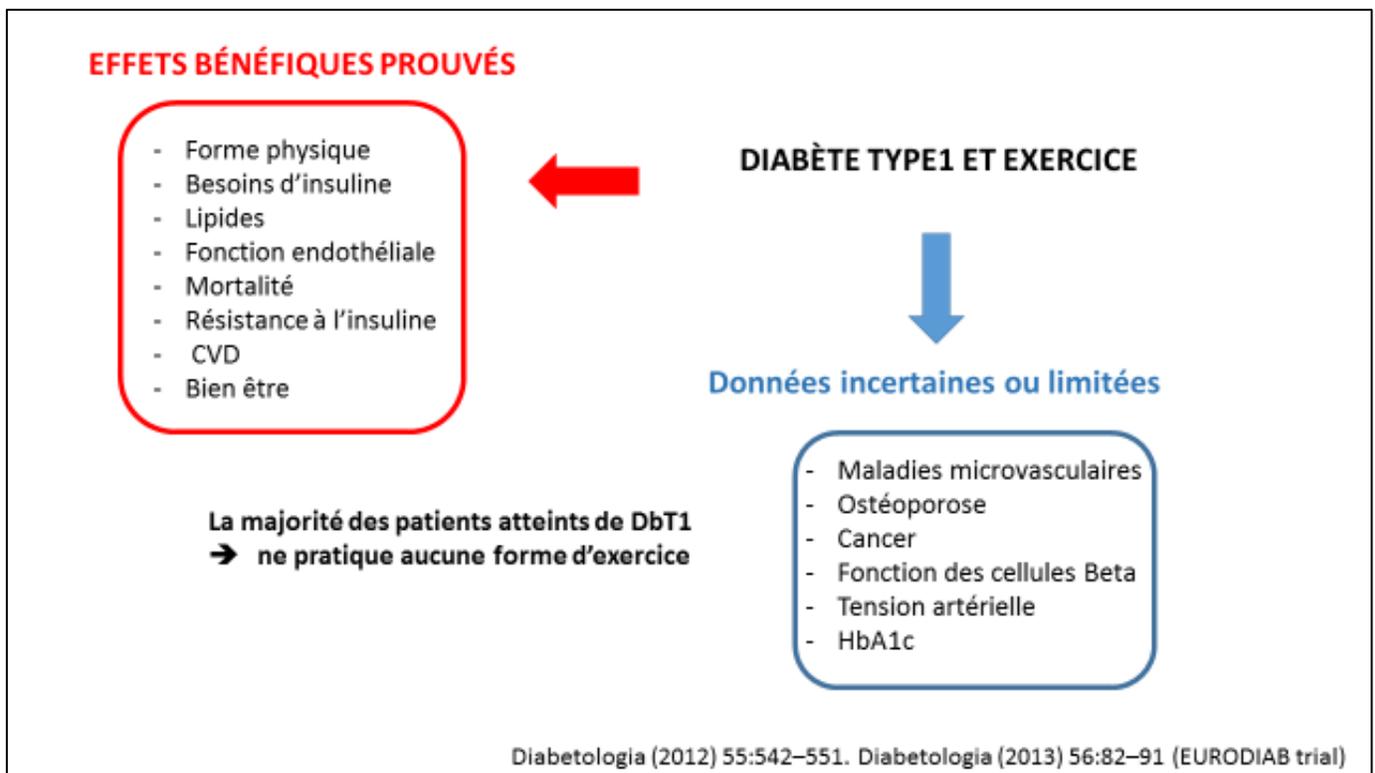
Data est en moyenne ou moyenne ± écart type ou médiane (IIR, intervalles interquartiles), pompe (CSII) est pour pompe conventionnelle, pompe (SAP) est pour pompe avec arrêt à un seuil glycémique

Ces résultats suggèrent la capacité unique des systèmes en boucle fermée (simple- et double-hormone) pour un meilleur contrôle glycémique tout en réduisant le risque d'hypoglycémie. La combinaison des meilleures glycémies et risque réduit d'hypoglycémie est rarement observée dans les interventions thérapeutiques disponibles. L'addition de glucagon dans un système en boucle fermée pourrait offrir un meilleur contrôle glycémique et permet une réduction additionnelle du risque d'hypoglycémie mais au prix d'un système plus complexe, de coûts additionnels et dans un contexte où la sécurité de l'utilisation chronique du glucagon n'est pas démontrée. Une identification des conditions (exercice, nuit, jeun ...) et patients (*hypo-unaware*, adolescents, en maladie aigüe...) qui bénéficieront le plus de l'un des deux systèmes est nécessaire. Des essais randomisés contrôlés face à face avec les 2 versions (simple et double hormone) sont nécessaires pour établir la balance entre les avantages et les inconvénients du glucagon.

CHAPITRE 3 : L'EXERCICE ET LE DIABÈTE DE TYPE 1

L'exercice est une des conditions qui présentent beaucoup de défis pour la gestion du DbT1. Les lignes directrices de l'Association Canadienne du diabète (ACD) insistent sur l'importance de l'activité physique dans la prise en charge du DbT1 (108). Ceci découle des bénéfices engendrés par l'exercice sur l'état cardiorespiratoire, la condition physique et le bien-être des patients (figure 12) (5, 6).

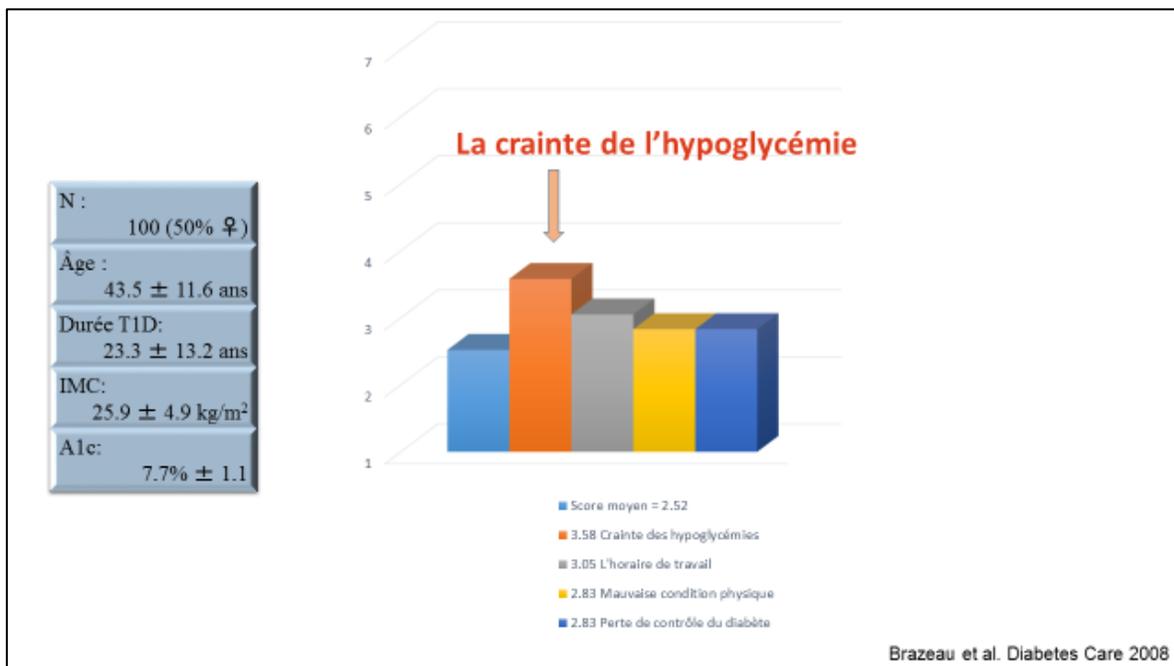
Figure 12. Effets bénéfiques de l'activité physique dans le DbT1.



L'ACD recommande que les patients diabétiques pratiquent un minimum de 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée à intense par semaine et y ajoutent deux sessions d'exercice de résistance. L'ACD déconseille plus de deux journées consécutives passées sans exercice (108). Malgré les bénéfices et les recommandations, la majorité des patients atteints de DbT1 mène un style de vie sédentaire. Un sondage auprès de cette population

montre la crainte de l'hypoglycémie comme la principale barrière contre la pratique de l'exercice suivie de l'horaire de travail et la perte de contrôle du diabète (figure 13) (10).

Figure 13. Principales barrières contre la pratique la pratique de l'exercice chez les patients atteints de DbT1.

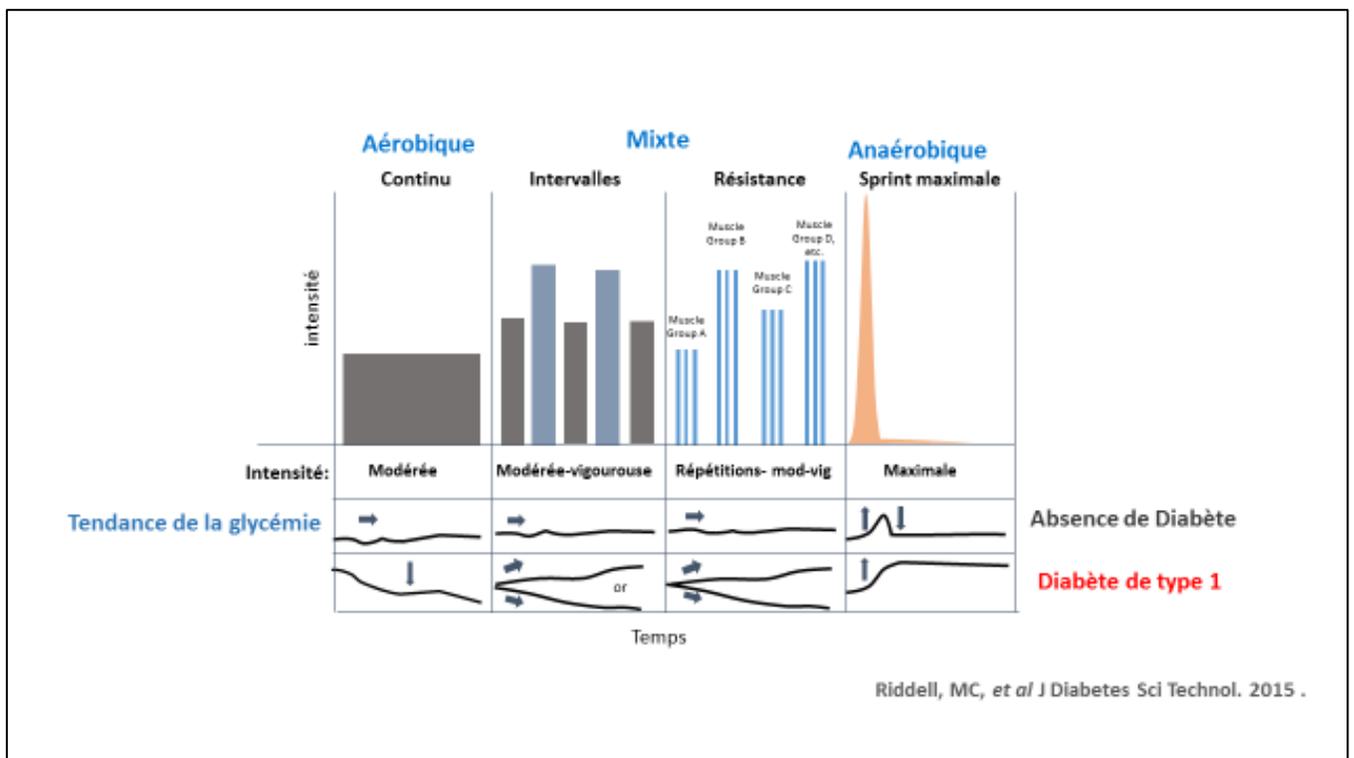


3.1 Effets métaboliques

L'exercice exige une mobilisation des substrats énergétiques qui est favorisée par une diminution de la sécrétion de l'insuline avec une libération des hormones de la contre-régulation (glucagon, catécholamines et hormone de croissance) dans le but de permettre la gluconéogenèse et la glycogénolyse (109). Simultanément, le captage du glucose par les muscles est stimulé via l'augmentation de l'expression des récepteurs insulino-dépendants GLUT4 (glucose transporter type 4) induite par la contraction musculaire (110). Ce mécanisme reste actif pendant plusieurs heures même en présence de faibles quantités d'insuline. Chez une personne qui ne souffre pas de diabète, toutes ces étapes et réponses des hormones sont finement régulées pour maintenir une glycémie normale. Par contre en cas de DbT1, l'effet de l'insuline

exogène incluant la quantité à bord (injectée mais qui n'est pas encore absorbée) est difficile à gérer en fonction du déficit des hormones de contre-régulation (particulièrement le glucagon) et le captage du glucose accru par les muscles (combinaison du transport insulino-indépendant et insulino-dépendant) (111-113). De plus, en améliorant la circulation sanguine l'exercice favorise l'absorption de l'insuline sous-cutanée majorant le risque d'hyperinsulinémie absolue ou relative. En conséquence, le risque d'hypoglycémie est accru chez les patients de DbT1 pratiquant une activité physique. Inversement, certains types d'exercice à haute intensité ou anaérobiques peuvent augmenter la glycémie nécessitant plus d'insuline immédiatement durant l'exercice (forte stimulation des hormones de contre-régulation) (114, 115). La figure 14 illustre les différences de réponse glycémique selon le type d'exercice et la difficulté de prévoir la réponse métabolique chez les personnes atteintes de DbT1 selon les types d'exercice (113).

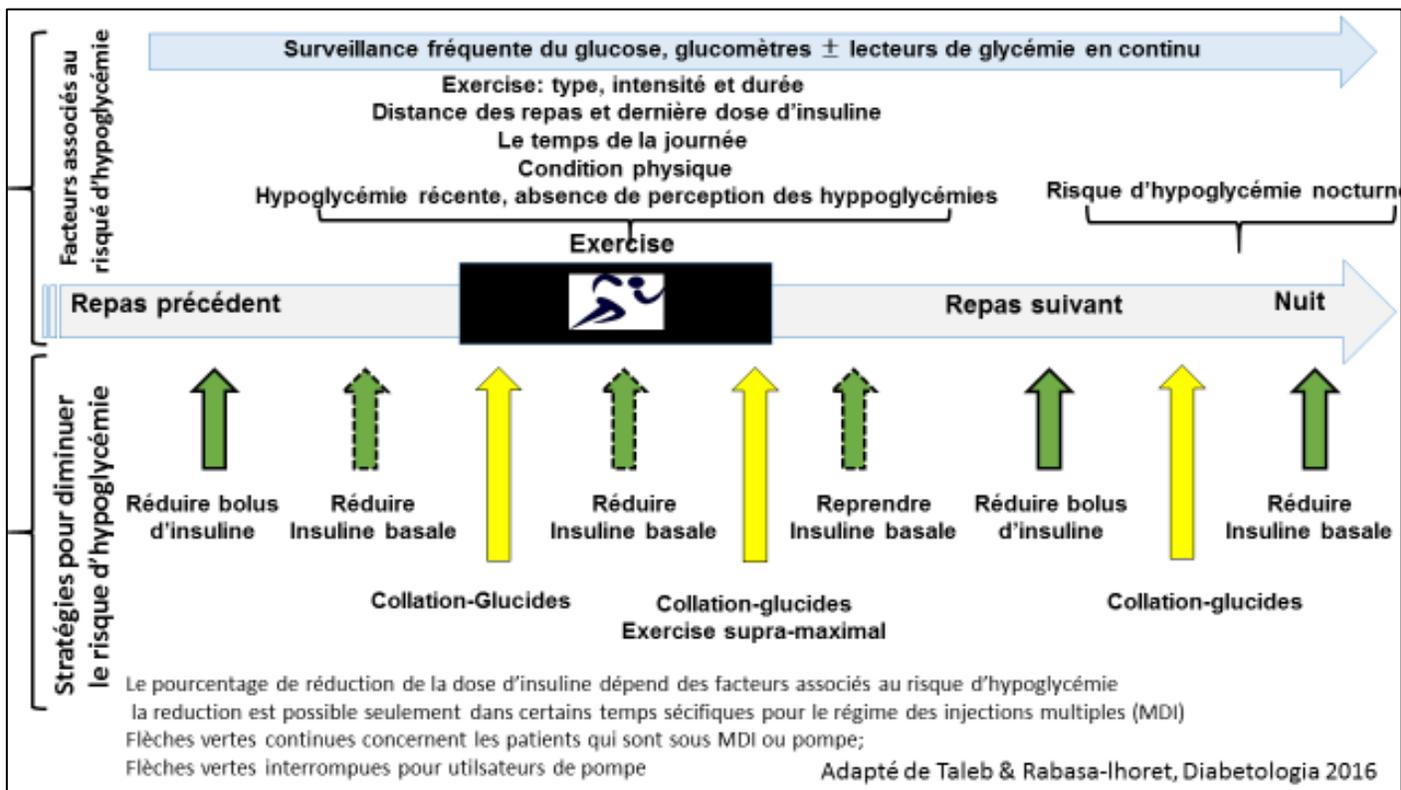
Figure 14. Effet des différents types d'exercice sur la glycémie.



3.2 Stratégies de contrôle glycémique

Plusieurs stratégies ont été étudiées et suggérées pour contourner le problème de la gestion de la glycémie associé à l'exercice, surtout la prévention de l'hypoglycémie, pour le DbT1 (25). Ces stratégies incluent la diminution de l'insuline basale (par injection ou débit de pompe), de l'insuline prandiale et ou la consommation de glucides avant, pendant et/ou après l'exercice (116-119). Toutefois, cette gestion de la glycémie exige des planifications préalables et difficiles pour les patients dus à la complexité des facteurs associés; le type, intensité, durée de l'exercice et sa distance des repas précédents et ou suivants, ainsi que le type de traitement (injections multiples ou pompe) et la présence des hypoglycémies antécédentes sont tous des facteurs qui doivent être tenus en compte (figure 15) (8).

Figure 15. DbT1 et exercice : la complexité du contrôle de la glycémie.



Les stratégies proposées actuellement aident les patients dans la gestion de leur maladie pendant l'exercice mais restent complexes et ne permettent pas de prévenir tous les épisodes d'hypo ou d'hyperglycémie. Plusieurs études qui ont testé le pancréas artificiel incluaient des périodes d'activité physique mais n'étaient pas conçues pour répondre spécifiquement à la question de la capacité de cette technologie pour contrôler la glycémie dans un contexte d'exercice. La diminution de l'insuline et même sa suspension lors ou en anticipation d'une chute rapide du glucose peut s'intégrer dans un système de boucle fermée où le contrôle de l'infusion d'insuline est dynamique (113). En outre, le système à double-hormone a le potentiel de prévenir l'hypoglycémie compte tenu du risque accru en lien avec l'exercice et du déficit de la contre-régulation hormonale. Une diminution ou arrêt complet de la perfusion de l'insuline (seule action possible avec le traitement par pompe classique ou avec une version simple hormone) pourrait être insuffisante chez la personne diabétique incapable de libérer suffisamment de glucagon face à la chute subite de glucose pendant l'exercice. La pharmacocinétique des insulines disponibles explique en grand partie ce risque.

Un autre aspect intéressant à examiner rigoureusement est la performance des SSCG durant l'activité physique. Les changements rapides de la glycémie sanguine et les délais attendus pour l'équilibre avec le liquide interstitiel tels qu'observés pendant l'exercice constituent de grands défis pour garder un degré de précision raisonnable avec cette technologie (section 2.3). Seules quelques études ont comparé la performance de certains SSCG pendant l'activité et le repos et ont démontré une diminution de leur précision pendant l'exercice (26, 28, 120). Cette technologie est de plus en plus utilisée et nécessite ainsi une bonne évaluation de ses limites afin d'éclairer les patients et les professionnels de la santé pour la prise en charge du diabète. Une telle évaluation contribuera aussi à améliorer les algorithmes des SSCG auprès des compagnies qui pourraient développer des filtres pour améliorer les performances (76). Les SSCG constituent une composante essentielle de la boucle fermée du pancréas

artificiel et toute amélioration de leur précision se traduira probablement par une meilleure performance de la technologie du pancréas artificiel.

En résumé, la gestion du diabète de type 1 continue à poser des défis importants aux patients malgré le progrès réalisé dans les types d'insuline et outils de surveillance glycémique. Pour diminuer le risque des complications chroniques du diabète, une balance entre une insulinothérapie intensive et le fardeau d'hypoglycémie s'impose. Le développement du pancréas artificiel a pris de l'ampleur et promet un meilleur contrôle tout en minimisant le risque d'hypoglycémie. L'activité physique majore significativement le risque d'hypoglycémie limitant la capacité des patients à pratiquer l'exercice malgré ses bénéfices. Toutefois, peu d'études ont évalué le pancréas artificiel spécifiquement durant l'exercice et aucune n'a comparé directement ses deux versions afin de mettre en évidence les bénéfices de l'utilisation du glucagon dans ce contexte. L'évaluation des systèmes de surveillance continue du glucose constitue aussi un des champs importants à explorer durant l'activité physique qui engendre un changement rapide du glucose pouvant compromettre leur précision.

CHAPITRE 4 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

Le présent mémoire est basé sur deux hypothèses distinctes en lien avec la performance des nouvelles technologies soit le pancréas artificiel externe et SSCG durant l'activité physique chez les patients atteints de diabète de type 1. Afin de tenter de vérifier ces hypothèses, des objectifs principaux ont été élaborés découlant de la problématique de l'activité physique dans le DbT1.

4.1 Projet 1

Hypothèse

Le pancréas artificiel permet un bon contrôle de la glycémie pendant l'exercice chez les patients atteints de DbT1 avec une meilleure prévention des hypoglycémies avec le système à double hormone (insuline et glucagon) qu'avec le système simple hormone (insuline seulement).

Objectifs

- a) Comparer la performance du pancréas artificiel à simple-hormone avec le pancréas artificiel à double-hormone durant l'exercice chez des patients adultes atteints de DbT1.
- b) Comparer cette performance au cours deux types d'exercice, continu et par intervalles, connus pour conférer des profils glycémiques distincts.

4.2 Projet 2

Hypothèse

La précision des différents types de SSCG diminue pendant l'exercice.

Objectifs

- a) Évaluer la performance de deux SSCG fréquemment utilisés, Dexcom et Enlite, pendant l'exercice et le repos.
- b) Comparer les deux SSCG entre eux.
- c) Comparer la précision de chaque SSCG pendant l'exercice contre la période de repos.

4.3 Contribution de l'étudiante

L'atteinte des objectifs s'est faite par la réalisation d'une étude clinique incluant deux projets. J'ai coordonné cette étude aidée par C. Suppère, la kinésiologue de l'équipe à l'IRCM. Ceci incluait le recrutement des participants, le déroulement de leurs visites multiples, tenue de dossiers et la saisie des données. J'ai élaboré les questions de recherche puis j'ai effectué les analyses statistiques pour les deux projets épaulés par M. Ladouceur (biostatisticien) pour le premier et A. Haidar (post-doctorant) pour le deuxième. J'ai interprété les résultats et rédigé les deux manuscrits originaux issus de chaque projet. J'ai assuré les processus de soumission de ces deux manuscrits puis de la révision et la resoumission au complet. Le manuscrit du premier projet est publié en ligne dans la revue *Diabetologia*. Le deuxième projet est publié en ligne dans la revue *Diabetes Technologies and Therapeutics*.

Dans le cadre de cette maîtrise, j'ai encore rédigé un éditorial avec Dr Rabasa-Lhoret pour *Diabetologia* portant sur l'utilisation des inhibiteurs d'un récepteur de la somatostatine pour prévenir l'hypoglycémie durant l'exercice chez les patients DbT1. J'ai également rédigé la révision d'un chapitre portant sur la pharmacothérapie du traitement du Diabète (type 2 et 1) pour le précis de pharmacologie de l'université de Montréal. J'ai rédigé aussi un manuscrit de recension des écrits sur le glucagon dans le pancréas artificiel qui est publié en ligne

dans la revue Diabetes Obesity and Metabolism. J'ai également participé à l'analyse statistique, interprétation et rédaction d'un manuscrit débuté par une autre étudiante portant sur la comparaison des insulines détemir et Glargine sur le gras épigardique et le poids chez des patients de DbT2 et j'ai assuré sa soumission et jusqu'à publication dans *Hormone et Metabolic Research*.

CHAPITRE 5 : MÉTHODOLOGIE

Afin de répondre adéquatement aux objectifs du présent mémoire, une étude clinique a été menée qui comprend deux projets distincts (Sections 4,1 et 4,2). Une grande partie de la méthodologie est commune aux deux projets. Pour simplification, la méthodologie complète du premier projet sera incluse dans la section 5.1. Par la suite, les particularités du deuxième projet seront couvertes dans la section 5.2.

L'étude a été menée conformément aux principes découlant de la déclaration d'Helsinki et a été préalablement approuvée par le comité d'éthique de l'IRCM. Tous les participants ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude. Le recrutement a eu lieu à l'institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM).

5.1 Projet 1

5.1.1 Design de l'étude et participants

C'est une étude ouverte randomisée en chassé-croisé pour comparer deux versions du pancréas artificiel externe ; la version à simple-hormone (insuline) et celle à double-hormone (insuline et glucagon), durant deux types d'exercice différents chez les adultes atteints de DbT1.

Les critères d'inclusion sont :

1. Hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus.
2. Avoir le diagnostic de DbT1 depuis un minimum d'une année.
Le diagnostic est basé sur le jugement clinique de l'investigateur et l'histoire médicale les taux de peptide-C ou d'anticorps (par exemple GAD-66) ne sont pas exigés.
3. Le participant doit être sous pompe à insuline depuis 3 mois au moins.
4. La dernière (moins de 3 mois) HbA1c \leq 12%.

Les critères d'exclusion sont :

1. Présence de complications micro-vasculaires significatives : néphropathie (DFGe < 40 ml/min), neuropathie (gastroparésie) ou rétinopathie proliférative sévère.
2. Un évènement cardiovasculaire dans les derniers trois mois (chirurgie cardiaque, infarctus).
3. Utilisation des médicaments qui ont un effet sur le rythme cardiaque (par exemple les bêtabloquants).
4. Un bilan biologique anormal ou présence d'anémie.
5. La grossesse.
6. Une hypoglycémie sévère dans les deux dernières semaines.
7. Toute autre maladie qui pourrait avoir un effet sur la capacité de compléter l'étude et pratiquer l'exercice prescrit.
8. Ne pas souhaiter suivre les instructions du groupe concernant la mise en place de l'étude.
9. Problème d'accès veineux.

La randomization:

Les participants ont été d'abord randomisés par le type d'exercice (en continu ou par intervalles), puis par le type de pancréas artificiel (simple-hormone ou double-hormone). Une randomisation par bloc (taille de 4) a été utilisée avec un ratio de 1: 1: 1: 1 pour générer les séquences d'allocation des interventions via l'ordinateur. Les résultats ont été placés dans une enveloppe scellée qui était ouverte à la fin de la visite d'admission.

5.1.2 Procédures des visites:

Il s'agit d'une visite d'admission et 4 visites d'interventions pour combiner deux versions du pancréas artificiel aux deux types d'exercice.



1- **La visite d'admission** comprenait la signature du formulaire de consentement avec la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, la collecte des données démographiques et signes vitaux, une prise de sang pour mesurer l'HbA1c, une visite médicale et vérification d'un ECG au repos avant de procéder à un test de consommation maximale d'oxygène (VO_2 peak).

2- Procédures des sessions d'exercice :

- a. Détermination de la VO_2 peak : La condition physique a été évaluée en utilisant un test d'exercice progressif sur un ergocycle (Ergoline 900, Bitz, Allemagne) jusqu'à épuisement volontaire. On augmentait la puissance de 10 à 20 Watts à chaque minute. Pendant l'essai, les échantillons de gaz expirés ont été analysés à travers une chambre de mélange avec 30 secondes de temps en moyenne en utilisant une station de test cardiorespiratoire Moxus (AEI Technologies Inc, Napierville, IL, USA). Lors de l'essai, la meilleure moyenne de 30 s de la valeur d'absorption d'oxygène obtenue a été considérée comme VO_2 peak (figure 16).

Figure 16. Ergocycle et station de test cardiorespiratoire Moxus.



- b. Deux types d'exercice de 60 minutes sur l'ergocycle sont effectués:
- i. Exercice en continu : à 60 % de la VO_{2peak} pour 60 minutes.
 - ii. Exercice par intervalles : 2 minutes d'alternance entre 85% et 50% de la VO_{2peak} pour 40 minutes avec 10 minutes à 45% de la VO_{2peak} au début et à la fin de ces 40 minutes (total 60 minutes).
 - iii. Les 2 types d'exercices permettent la même dépense énergétique.
 - iv. Un accéléromètre (SenseWear Armband MFSW, BodyMedia, Pittsburgh, PA, USA) a été utilisé pour évaluer les dépenses énergétiques.
 - v. Les participants ont été invités à éviter toute activité physique à intensité modérée ou élevée le jour précédent et le jour même de l'intervention.

3- Procédures d'opération du pancréas artificiel :

- a. Matériels utilisés :
- i. Insuline Aspart (Novorapid, Novo Nordisk Mississauga, ON, Canada)

- ii. Glucagon (Eli Lilly Canada, Toronto, ON, Canada). Le glucagon a été reconstitué immédiatement avant le début des interventions à double-hormone.
 - iii. Pompes d'infusion (MiniMed Paradigm Veo, Medtronic, Northridge, CA, USA). Le même type de pompe a été utilisé pour l'infusion du glucagon et de l'insuline.
 - iv. Le SSCG: le Dexcom G4 Platinum, (Dexcom Inc.) a été inséré au moins 24 heures avant chaque intervention. Les participants complétaient les insertions chez eux (instructions détaillées reçues pendant la visite d'admission) et effectuaient des calibrations par glycémies capillaires selon les recommandations du fabricant en utilisant leurs lecteurs de glycémie capillaire (glucomètres) 2 à 3 fois par journée avant les repas. L'utilisation de l'acétaminophène était interdite pendant l'étude pour éviter toute interférence enzymatique potentielle avec les mesures des capteurs (121).
- b. Fonctionnement du pancréas artificiel (algorithmes):

Les lectures du Dexcom ont été saisies manuellement par le personnel toutes les dix minutes et entrées dans l'algorithme de dosage qui opérait sur un ordinateur portable. Les recommandations des doses hormonales (insuline et glucagon) générées par l'algorithme ont été appliquées par le personnel à travers les pompes. Les recommandations de l'algorithme de dosage ont toujours été respectées quelle que soit la performance du Dexcom qui n'a été ni calibré de nouveau ni remplacé en cas d'inexactitude. L'algorithme du pancréas artificiel a été initié en utilisant le poids des participants, le temps et quantité de glucides du dernier repas, ainsi que leurs doses quotidiennes des bolus et débits d'insuline basale. Pour l'insuline, un algorithme de type MPC (*Model Predictive Control*) avec dosage exclusif a été utilisé. L'administration du glucagon suivait des règles

logiques tenant compte des estimés des valeurs glycémiques et leurs tendances. Les algorithmes d'administration d'insuline étaient identiques dans les deux versions de pancréas artificiel (simple et double hormone). L'algorithme vise une valeur cible de glucose de 5,3 mmol/L. Dès l'annonce de l'exercice (20 minutes avant le début de l'activité physique), la valeur de glucose cible a été changée à 8,3 mmol/L. L'objectif initial de 5,3 mmol/L a été repris dès la fin de la séance d'exercice.

4- Procédures de prélèvements de sang:

Un échantillonnage de sang veineux a été prélevé toutes les 30 minutes pendant la période qui précède l'activité physique (6 échantillons). Ensuite, la fréquence a été augmentée avec des prélèvements effectués toutes les 10 minutes pendant l'exercice (6 échantillons) et toutes les 15 minutes pendant la période de récupération (2 échantillons). Le sang a été directement traité pour mesurer le glucose sanguin en utilisant YSI2300 STAT Plus Analyzer (Yellow Springs, Ohio; méthode de glucose oxydase) et les autres échantillons ont été conservés à -80°C pour des mesures ultérieures (en duplicata) de l'insuline et du glucagon via un dosage immunologique (Millipore, Billerica, Massachusetts).

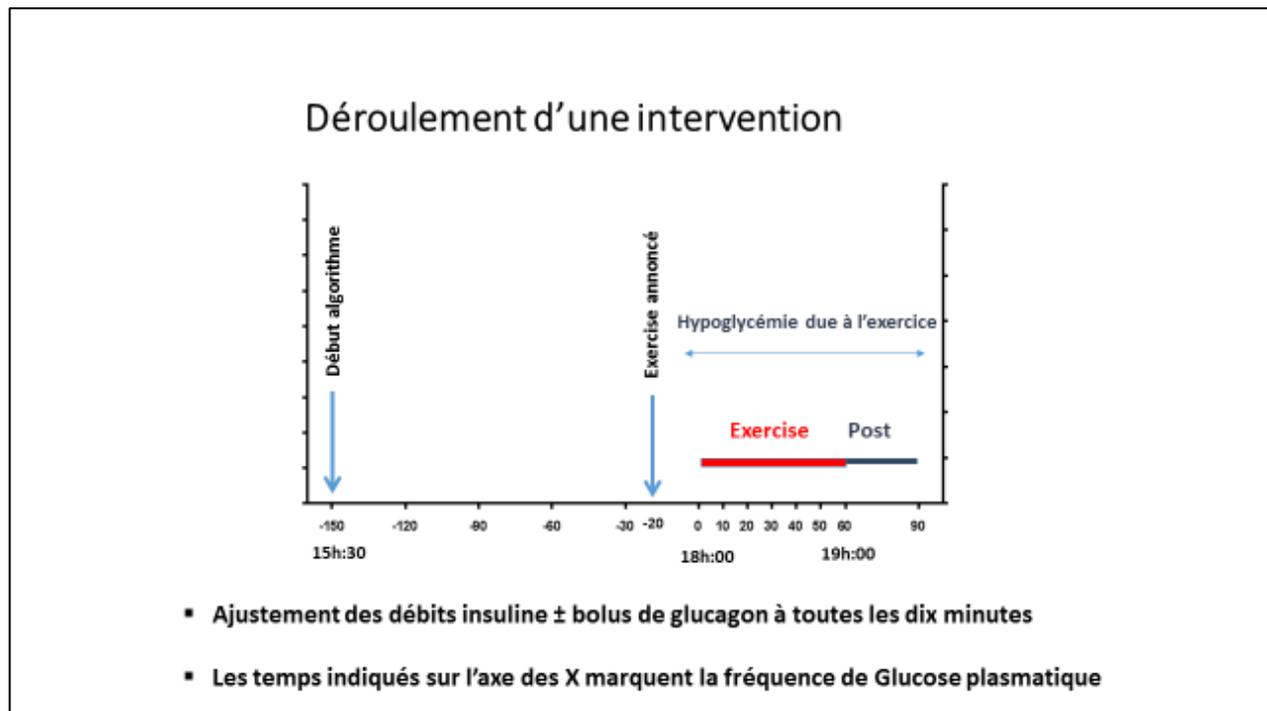
5- Procédures de traitement des hypoglycémies :

- a. Définition: Un épisode d'hypoglycémie était définie par une glycémie < 3,3 mmol/L avec symptômes ou une glycémie < 3,0 mmol/L sans symptômes.
- b. Traitement : Dextrose 20% (7,5g de glucides) a été infusé par voie intraveineuse. Les perfusions de dextrose ont été répétées après dix minutes au besoin jusqu'à ce que le niveau de glucose augmentait au-dessus de $\geq 4,0$ mmol / L. La voie Intraveineuse a été utilisée parce que les échantillons de gaz expirés ont été analysés tout au long du test en utilisant un masque facial (figure 16). L'objectif de cette mesure est d'assurer une équivalence de la dépense énergétique avec les modalités d'exercice et entre les différentes sessions.

6- Étapes de déroulement d'une intervention :

Le participant aurait inséré le SSCG Dexcom au moins 24 heures avant la visite d'intervention. Un diner standardisé (50g glucides pour les femmes et 70 g pour les hommes) est donné aux participants auparavant et consommé le jour de l'intervention vers midi. Le participant arrivait vers 14h:00 à l'IRCM pour la préparation : insertion des cathéters, pompes, installation de l'accéléromètre et initiation de l'algorithme avec les données de chaque participant. Le test débutait vers 15h:00 avec le lancement du contrôle de la glycémie par le pancréas artificiel. À 15 :45 minutes une collation sans glucides était consommée. À 17h :40, l'exercice était annoncé à l'algorithme. L'exercice débutait à 18h :00 et se poursuivait jusqu'à 19h :00 suivi d'une période de récupération jusqu'à 19h :30. Un souper standardisé (60 g glucides pour femmes et 80 g de glucides pour hommes) était consommé avant de quitter l'IRCM. Les patients avaient gardé leur SSCG Dexcom jusqu'au lendemain matin pour examiner le contrôle glycémique pendant la nuit qui suivait une intervention. La figure 17 décrit le déroulement d'une intervention.

Figure 17. Étapes d'une intervention.



5.1.3 Critères de l'étude et analyses statistiques :

Les critères de l'étude ont été analysés au cours d'une période de 90 minutes (60 min d'exercice et 30 min de récupération). Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu au moins une hypoglycémie induite par l'exercice nécessitant un traitement. Les résultats secondaires incluaient le nombre de patients avec au moins une valeur de glucose plasmatique en dessous de 3,9 mmol / l, diminution du taux de glucose, l'aire sous la courbe (AUC) à partir du début de l'exercice, et l'AUC du glucose plasmatique inférieur à 4 mmol / l, le pourcentage du temps passé avec des taux de glucose plasmatique inférieure à 4 mmol / l et le pourcentage de temps pour lequel le glucose plasmatique était dans la valeurs cibles (entre 4 et 10 mmol / l).

Nous nous attendions à ce que 70% des participants auraient une hypoglycémie avec le système à simple-hormone mais pas avec le système à double-hormone, 5% auraient des hypoglycémies en double hormone seulement, tandis que les 25% restants des patients auraient des hypoglycémies soit dans les deux interventions ou aucune. Après correction pour les comparaisons multiples ($\alpha = 0,05 / 2$), 14 participants ont été nécessaires pour atteindre 80% de la puissance statistique (en utilisant les calculs de puissance pour le test McNemar). Pour tenir compte des abandons, 20 participants ont été recrutés pour l'étude. L'analyse a été effectuée sur des données recueillies pour chaque type d'exercice séparément et aussi sur les données regroupées des deux types d'exercice. Un seuil de 5% de signification a été fixé pour déclarer la signification statistique. Comme pré-planifié dans le protocole, les analyses ont été effectuées en intention-de-traiter modifiée: les patients qui ont terminé au moins deux visites ont été inclus dans l'analyse. La version 3.1.2 du logiciel R a été utilisée pour l'analyse. Les données ont été présentées comme des chiffres, des pourcentages, des moyennes (SD) ou Médianes (IQR).

1.2 Un test McNemar a été utilisé pour a) comparer le nombre de participants avec au moins une hypoglycémie nécessitant un traitement lors d'une intervention

(fréquence d'hypoglycémie) et b) comparer les participants qui ont connu au moins une valeur de glucose plasmatique $< 3,9$ mmol / l.

2.2 Pour les variables continues, un modèle multivarié linéaire à effet mixte (LMEM) a été appliqué avec la séquence de traitement (effet fixe), sous réserve imbriquée dans la séquence (effet aléatoire), la période (effet fixe) et le type de traitement (effet fixe) entrés comme co-variables.

3.2 Pour l'analyse de la glycémie au cours de la nuit suivant le test, le même modèle LMEM a été utilisé dans la comparaison des pourcentages de temps passé en hypoglycémie, dans la cible et en hyperglycémie (selon Dexcom) en ajoutant le traitement de l'hypoglycémie pendant l'exercice comme co-variable.

4.2 One-way ANOVA a été utilisée pour comparer les dépenses énergétiques entre les quatre types d'interventions.

5.2 Projet 2

5.2.1 Design de l'étude et participants

Ce projet représente un objectif secondaire prévu de l'étude principale dont le design et caractéristiques des participants sont décrits en détails dans la section 5.1.1.

Le but est de comparer la performance de deux types de SSCG au repos et pendant l'activité physique. Spécifiquement, pour ce projet, deux SSCG ont été utilisés: Dexcom G4 Platinum, Dexcom Inc. et Enlite™, MiniMed® Veo™, Medtronic. Alors que Dexcom a été inséré dans toutes les visites dans le cadre du pancréas artificiel, Enlite a été co-inséré avec Dexcom seulement pendant les interventions à double-hormone (une avec l'exercice en continu et une pendant l'exercice par intervalles). Donc seuls les résultats des visites à double-hormone sont analysés pour ce projet.

5.2.2 Procédures de l'étude

Les échantillons de sang ont été prélevés toutes les 30 minutes pendant la période de repos, puis toutes les 10 minutes pendant l'exercice et 15 minutes lors de la

récupération (figure 17). Par conséquent, chaque intervention a eu 14 points de données, six au repos et huit au cours de la période d'exercice (six avec l'exercice et deux pendant la récupération). Le sang a été traité directement pour mesurer le glucose plasmatique (section 5.1.2). Les SSCG mettaient à jour leurs lectures toutes les 5 minutes, et les valeurs présentes au moment des enregistrements des données ont été utilisées pour l'analyse (par exemple, la dernière valeur de mise à jour). Les horaires des collections d'échantillons de sang et enregistrements des lectures des SSCG étaient tous basés sur l'horloge présente dans la salle d'intervention. Avant le début des interventions, les horloges des SSCG et celles de la salle d'intervention étaient synchronisées. Les lectures des SSCG ont été enregistrées dans le délai maximal d'une minute de la prise de l'échantillon de sang auquel ils ont été comparés. Les deux SSCG, Dexcom et Enlite, ont été insérés en même temps au moins 24 heures avant les visites d'intervention dans l'abdomen ou au bas du dos selon les instructions de chaque fabricant. La distance minimale autorisée entre les capteurs et les dispositifs de perfusion des pompes a été respectée en tout temps. Les participants ont calibré simultanément les deux capteurs avec les mêmes lectures de glycémies capillaires au moins trois fois par jour. Les participants ont été invités à calibrer avant chaque repas, qui est une période de stabilité de glucose par rapport et de commodité pour les patients. L'utilisation de l'acétaminophène était interdite pendant l'étude pour éviter toute interférence potentielle avec la méthode enzymatique de mesure utilisée par les SSCG.

5.2.3 Critères de l'étude et analyses statistiques

Le glucose plasmatique (GP) a été utilisé comme référence pour évaluer la précision des deux SSCG. Chaque donnée recueillie est donc composée de trois valeurs de glucose; taux plasmatique de glucose (GP), lecture du Dexcom (Dexcom), lecture du Enlite (Enlite).

Les paramètres utilisés pour évaluer la précision des SSCG étaient les suivants:

- 1) le biais du capteur (sensor bias, SB) est la lecture du capteur moins la valeur de glucose plasmatique.
- 2) La différence absolue est la valeur absolue du biais du capteur.
- 3) La différence relative absolue de (*absolute relative difference, ARD*) est le rapport de la différence absolue sur le glucose plasmatique multiplié par 100.
- 4) le pourcentage des lectures du SSCG qui répondent à l'Organisation internationale de normalisation (ISO) 2013 et sont donc à l'intérieur de 0,83 mmol / l pour les valeurs GP <5,55 mmol / l et au sein de 15% pour GP ≥5.55 mmol / l; à noter que ces normes sont à l'origine fixés pour les lecteurs de glucose capillaire (glucomètres) et exigent que 95% de leurs lectures répondent à ces critères pour un bon fonctionnement (15).
- 5) les lectures des SSCG sont également tracées par rapport aux valeurs de GP (référence) selon la Grille d'analyse des erreurs de Clarke (Clark Error Grid Analysis EGA) (16).

Au cours d'une intervention, pour chaque SSCG, un résultat (pour chaque paramètre SB ou ARD) a été calculé pour la période de repos et un résultat a été calculé pour la période d'exercice. Pour donner une image complète des données, les paramètres SB et ARD ont été présentés à la fois en tant que moyennes (Ecart types) et médianes (IQR).

Les deux SSCG ont été comparés au repos puis pendant la période d'exercice (deux analyses distinctes). La précision pendant la période de repos et la période d'exercice a été également comparée au sein de chaque SSCG.

- 1- Pour la comparaison entre les deux SSCG, un modèle d'effet linéaire mixte a été appliqué avec le type de capteur (effet fixe), ID patient (effet aléatoire) et le type d'exercice (effet fixe) comme co-variables.
- 2- Pour la comparaison de la propre performance de chaque SSCG au repos par rapport à l'exercice, le modèle d'effet linéaire mixte avait le niveau d'activité (de

repos ou de l'exercice, l'effet fixe), ID patient (effet aléatoire) et le type d'exercice (effet fixe) comme co-variables.

- 3- Dans le cas de résidus qui ne sont pas normalement distribués, l'analyse a été effectuée sur les données transformées en racines carrés.
- 4- Les résultats ont été considérés comme étant statistiquement significatifs à des valeurs de $p < 0,05$.
- 5- Les logiciels utilisés étaient le IBM SPSS version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL) et Matlab R2013b.

CHAPITRE 6 : RÉSULTATS

Les résultats des deux projets sont présentés par articles.

6.1 Article du Projet 1

Titre:

Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomized controlled crossover trial

Auteurs:

Nadine Taleb, Ali Emami, Corinne Suppere, Virginie Messier, Laurent Legault, Martin Ladouceur, Jean-Louis Chiasson, Ahmad Haidar, Rémi Rabasa-Lhoret.

Détails du processus de la soumission : L'article a été soumis pour publication en mai 2016 à la revue *Diabetologia*. Le manuscrit a été accepté pour publication le 16 août et publié en ligne le 04 octobre 2016.

Contributions des auteurs à la réalisation de ce projet et à la préparation du manuscrit:

AH, RR-L, LL, CS and VM ont participé au design de l'étude. **NT** et CS ont coordonné l'étude y inclus le recrutement et le déroulement des différentes visites des participants. **NT**, AE and CS ont réalisé la collecte des données. **NT**, AE et VM ont traité les données et préparé les graphiques. **NT** et ML ont réalisé les analyses statistiques qui furent interprétées par **NT** et AH. **NT** a rédigé le manuscrit y compris les tableaux et graphiques. Le manuscrit a été révisé et édité par tous les auteurs. AH a conçu et mis en œuvre l'algorithme de dosage du pancréas artificiel. RR-L, AH et LL ont supervisé l'étude. Tous les auteurs ont approuvé la dernière version du manuscrit. **NT** est en charge du processus de soumission du manuscrit.

Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial

Nadine Taleb^{1, 2}, Ali Emami^{1, 3}, Corinne Suppere¹, Virginie Messier¹, Laurent Legault⁴, Martin Ladouceur⁵, Jean-Louis Chiasson^{5, 6}, Ahmad Haidar^{7, 8}, Rémi Rabasa-Lhoret^{1, 6, 9}

¹Institut de recherches cliniques de Montréal, 110 Avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7

²Division of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada

⁴Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada

⁵Centre de recherche du Centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada

⁶Montreal Diabetes Research Center, Montréal, Québec, Canada

⁷Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada

⁸Division of Endocrinology, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada

⁹Nutrition department, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Corresponding author: Rémi Rabasa-Lhoret, e-mail: remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Institut de recherches cliniques de Montréal, 110 Avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada, H2W 1R7

A. Haidar and R. Rabasa-Lhoret are joint senior authors.

Received: 25 May 2016 / Accepted: 16 August 2016

Abstract

Aims/hypothesis The aim of this study was to assess whether the dual-hormone (insulin and glucagon) artificial pancreas reduces hypoglycaemia compared with the single-hormone (insulin alone) artificial pancreas during two types of exercise.

Methods An open-label randomised crossover study comparing both systems in 17 adults with type 1 diabetes (age, 37.2 ± 13.6 years; HbA_{1c}, $8.0 \pm 1.0\%$ [63.9 ± 10.2 mmol/mol]) during two exercise types on an ergocycle and matched for energy expenditure: continuous (60% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ for 60 min) and interval (2 min alternating periods at 85% and 50% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ for 40 min, with two 10 min periods at 45% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ at the start and end of the session). Blocked randomisation (size of four) with a 1:1:1:1 allocation ratio was computer generated. The artificial pancreas was applied from 15:30 hours until 19:30 hours; exercise was started at 18:00 hours and announced 20 min earlier to the systems. The study was conducted at the Institut de recherches cliniques de Montréal.

Results: During single-hormone compared with dual-hormone control, exercise-induced hypoglycaemia (plasma glucose, <3.3 mmol/l with symptoms or <3.0 regardless of symptoms) was observed in four (23.5%) vs two (11.8%) interventions ($p=0.5$) for continuous exercise and in six (40%) vs one (6.25%) intervention ($p=0.07$) for interval exercise. For the pooled analysis (single vs dual hormone), the median (interquartile range) percentage time spent at glucose levels below 4.0 mmol/L was 11% (0.0–46.7 %) vs 0% (0–0%; $p=0.0001$) and at glucose levels between 4.0 and 10.0 mmol/L was 71.4% (53.2–100 %) vs 100% (100–100%; $p=0.003$). Higher doses of glucagon were needed during continuous (0.126 ± 0.057) mg than during interval exercise (0.093 ± 0.068 mg) ($p=0.03$), with no reported side-effects in all interventions.

Conclusions/interpretation The dual-hormone artificial pancreas outperformed the single-hormone artificial pancreas in regulating glucose levels during announced exercise in adults with type 1 diabetes.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT01930110

Funding: Société Francophone du Diabète and Diabète Québec

Keywords Artificial pancreas, Exercise, Glucagon, Hypoglycaemia, Type 1 diabetes

Abbreviation

IQR Interquartile range

MARD Mean absolute relative difference

Introduction

In addition to insulin replacement therapy, patients with type 1 diabetes should maintain a healthy lifestyle that includes regular physical activity [1]. Exercise is associated with several health benefits for patients with type 1 diabetes such as improved physical fitness, reduced cardiovascular risk factors and reduced insulin requirements [2, 3]. Nevertheless, the majority of patients with type 1 diabetes do not meet the recommended physical activity levels mostly because of fear of exercise-induced hypoglycaemia [4, 5]. The inability to decrease plasma insulin levels when the glucose utilisation rate and insulin sensitivity are increased by exercise is the main factor that sets the stage for hypoglycaemia [6]. Another contributory factor in this setting is the deficiency of counter-regulatory hormones, mainly glucagon, cortisol and catecholamines [6, 7].

A reduction or complete suspension of basal insulin [8], reduction of prandial insulin [9], increase in carbohydrate consumption [10] or combinations of these strategies [11] are recommended to prevent exercise-induced hypoglycaemia. Any adjustments must be guided by factors such as the type of exercise (e.g. aerobic, resistance or interval), its intensity, duration and time relative to meals, all of which modulate glucose variation. Despite these recommendations, exercise-induced hypoglycaemia remain common [12]. The development of novel strategies to control glucose excursions during exercise remains a major unmet need.

Recently, interest in the external artificial pancreas as a promising treatment option for patients with type 1 diabetes has gained momentum [13]. In this system, subcutaneous glucose sensor readings are continuously transmitted to a mathematical dosing algorithm which dynamically controls the delivery rates of hormonal infusion pumps [13]. Two configurations of the artificial

pancreas, single hormone (insulin only) and dual hormone (insulin and glucagon), have been shown to offer tighter glucose control compared with conventional pump therapy [14–17]. However, although the addition of glucagon has the potential to further lower hypoglycaemia, this comes at the expense of increased cost and device complexity [18–20].

Several approaches have been investigated for the management of exercise during the operation of the single-hormone artificial pancreas [18–22]. A fully reactive system that is driven by glucose sensor data alone fails to prevent exercise-induced hypoglycaemia, particularly because the delay in insulin absorption reduces the effectiveness of its suspension after the start of exercise [21]. The addition of a heart rate or activity sensor to the single-hormone artificial pancreas might reduce the risk of hypoglycaemia, although at the expense of an increased burden for the patient (via wearing multiple sensors) [22]. The use of glucagon in the dual-hormone artificial pancreas might be particularly beneficial during exercise, but limited data exists to quantify the additional benefit compared with the single-hormone artificial pancreas. One study compared the two systems over 24 h that included physical activity, but was not sufficiently powered to detect differences related to exercise [18]. Moreover, the exercise session in this study was performed 2.5 h after a meal, was preceded by a snack and was not announced to the artificial pancreas. We conducted the first randomised crossover trial to compare the efficacy of single- and dual-hormone artificial pancreases in preventing exercise-induced hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. Two types of exercise sessions were included: continuous and interval. These sessions were not preceded by carbohydrate ingestion but were announced to the algorithm 20 min prior to their commencement.

Methods

Study design and participants. An open-label, randomised, crossover study was performed to compare the efficacy of the single-hormone vs the dual-hormone artificial pancreas during continuous exercise and interval exercise in adults with type 1 diabetes. Each participant underwent four interventions. Adults aged 18 years or older who had had a clinical diagnosis of type 1 diabetes for at least 1 year, had been on insulin pump therapy for at least 3 months and whose HbA_{1c} levels were $\leq 12\%$ (≤ 107.7 mmol/mol) were invited to participate. Exclusion criteria

included clinically significant microvascular complications, any acute macrovascular event in the past 3 months, abnormal blood panel findings and/or anaemia, and pregnancy. Participants with a severe hypoglycaemic episode within 2 weeks of screening or another serious medical illness likely to interfere with their ability to complete the exercise sessions were also excluded. Recruitment was carried out at the diabetes clinic of the Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), QC, Canada. The study was approved by the IRCM Ethics Committee and conducted according to the declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent.

Participants were first randomised to the type of exercise and then to the type of artificial pancreas (single or dual hormone). Blocked randomisation (size of four) with a 1:1:1:1 ratio was used to generate allocation sequences for the interventions. One of the study coordinators carried out the randomisation and placed the results in a sealed envelope that was open at the end of the admission visit. Participants were blinded to the sensor glucose readings and to the hormone infusion rates throughout the intervention visits.

Procedures During the admission visit, medical data, HbA1c level and anthropometric measures were obtained. Records of insulin therapy over the past 3 days were collected, including the total daily insulin dose, basal rates and carbohydrate/insulin ratios. Physical fitness was assessed using a protocol adapted from Storer et al [23]: participants underwent a graded exercise test on an ergocycle (Ergoline 900, Bitz, Germany) and the highest 30 s average oxygen uptake value obtained represented the $\dot{V}O_{2\text{peak}}$.

Continuous exercise consisted of a 60 min session at 60% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, and the interval exercise consisted of 2 min alternating periods of 85% and 50% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ for 40 min, with two 10 min periods at 45% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ at the beginning and at the end of the exercise session. Both exercises were matched for energy expenditure. Participants were told to avoid moderate to high intensity exercise during the day preceding and the day of the intervention.

A glucose sensor (Dexcom G4 Platinum, Dexcom, Inc, San Diego, CA, USA) was inserted at least 24 h before each intervention and calibrated according to the manufacturer's recommendation

by patients using their own glucose meters. The use of paracetamol was prohibited during the study to avoid potential enzymatic interference with the sensor measurements [24].

Participants consumed a standardised lunch (50 g carbohydrate for women, 70 g carbohydrate for men) around noon on the intervention day. An accelerometer (SenseWear Armband MF-SW, Bodymedia, Pittsburgh, PA, USA) was used to assess energy expenditure. Artificial pancreas control started at 15:30 hours, a carbohydrate-free snack was given at 15:45 hours, and exercise was announced to the algorithm at 17:40 hours, started at 18:00 hours and followed by a 30 min recovery period, ending at 19:30 hours. The artificial pancreas was then disconnected, a standardised dinner (60 g carbohydrate for women, 80 g carbohydrate for men) was served to participants and they were then discharged. Participants were asked to keep their glucose sensor on until the next morning to monitor post-exercise overnight glucose control.

Insulin aspart (B28Asp human insulin; Novorapid, Novo Nordisk Mississauga, ON, Canada) and glucagon (Eli Lilly Canada, Toronto, ON, Canada) were administered subcutaneously via infusion pumps (MiniMed Paradigm Veo, Medtronic, Northridge, CA, USA). Glucagon was reconstituted at the start of the dual-hormone artificial pancreas visit and was given as microboluses. The staff manually entered real-time sensor readings every 10 min into the dosing algorithm that was running on a laptop computer. Recommendations of hormonal delivery (insulin and glucagon) were then generated by the algorithm and applied manually by staff through the infusion pumps. Recommendations of the dosing algorithm were adhered to irrespective of the performance of the glucose sensor. The glucose sensors were neither recalibrated nor replaced in the event of inaccuracy.

Venous blood samples were withdrawn every 30 min from 15:30 to 18:00 hours, every 10 min from 18:00 to 19:00 hours (during exercise) and every 15 min from 19:00 to 19:30 hours (recovery period). Blood was directly processed to measure plasma glucose levels using a YSI2300 STAT Plus analyser (Yellow Springs, OH, USA) and samples were stored for subsequent measurement (in duplicate) of insulin and glucagon levels using an immunoassay (Millipore, Billerica, MA, USA). For hypoglycaemia treatment, if plasma glucose was <3.3 mmol/L with symptoms or <3.0 irrespective of symptoms, 20% dextrose (7.5 g carbohydrate) was i.v. infused. Repeated dextrose

infusions were administered until glucose level rose above 4.0 mmol/l. The i.v. glucose route was used because expired gas samples were analysed throughout the test using a facial mask.

The algorithm for the artificial pancreas was initiated using the participant's weight, the time and carbohydrate amount of the last meal, and the basal and total insulin daily doses [18–20]. Insulin delivery was based on a proprietary dosing algorithm using a model of predictive control. Glucagon delivery followed logical rules that considered glucose concentration estimates and their trends. Insulin delivery algorithms were identical in both the single- and dual-hormone artificial pancreas systems, except that the insulin delivery algorithm took account of the glucagon taken onboard via the dual-hormone artificial pancreas [18–20]. The target glucose level was set at 5.3 mmol/l. Upon the announcement of exercise, the target glucose level was reset to 8.3 mmol/l. The original target level of 5.3 mmol/l was resumed directly at completion of the 60 min exercise session.

Outcomes Outcomes were recorded and analysed over a 90 min period (60 min of exercise and 30 min of recovery). The primary outcome was the number of patients experiencing exercise-induced hypoglycaemia requiring treatment. Secondary outcomes included the number of patients with plasma glucose below 3.9 mmol/l, a decrease in glucose levels, a decremental AUC from the start of exercise, the AUC for plasma glucose levels below 4.0 mmol/l, the percentage of time spent with plasma glucose levels below 4.0 mmol/L and the percentage of time in which plasma glucose levels were within the target range (4.0–10.0 mmol/l).

Statistical analysis. We anticipated that 70% of participants would experience hypoglycaemia with the single-hormone but not with the dual-hormone artificial pancreas, that 5% would have hypoglycaemia with the dual-hormone but not with the single-hormone artificial pancreas, while the remaining 25% of patients would have hypoglycaemia with both or neither. After correcting for multiple comparisons ($\alpha=0.05/2$), 14 participants were needed to achieve 80% statistical power (using power calculations for the McNemar test). To account for dropout, 20 participants were recruited for the study.

Data collected separately for each type of exercise and pooled data for both exercise types were analysed. A McNemar test was used to compare the number of participants with at least one hypoglycaemic event requiring treatment during an intervention (i.e. hypoglycaemia frequency) and to compare participants who experienced glucose levels lower than 3.9 mmol/l. For all continuous outcomes, a multivariate linear mixed effect model with the treatment sequence (fixed effect), individual nested within sequence (random effect), period (fixed effect) and treatment (fixed effect) entered as covariates was applied. For analysis of overnight data, the same model was used to compare the percentage of time spent in hypoglycaemia, at the target glucose level and in hyperglycaemia according to glucose sensor readings, with hypoglycaemia treatment during exercise added as a covariate. One-way ANOVA was used to compare energy expenditure among the four types of interventions. A threshold of 5% was used to set statistical significance. As pre-planned, modified intention-to-treat analyses were performed: patients who completed at least two visits were included in the analysis. R software version 3.1.2 (<https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/3.1.2/>) was used for the analysis and data are presented as numbers, percentages, means \pm SD and/or medians (interquartile range [IQR]).

Results

Between June 2014 and April 2015, 17 participants (eight women) were enrolled in the study, with a mean age of 37.2 ± 13.6 years, type 1 diabetes duration of 23.1 ± 11.7 years, HbA_{1c} level of $8.0 \pm 1.0\%$ [63.9 ± 10.2 mmol/mol], insulin dose of 46.2 ± 15.8 U/day and BMI of 25 ± 4.0 kg/m². Participants had different levels of physical fitness: mean $\dot{V}O_{2peak}$ 34.2 ± 5.4 (minimum 19.9, maximum 42.6) ml kg⁻¹ min⁻¹ (electronic supplementary material [ESM] Table 1). Twenty participants were initially enrolled, of whom two dropped out after the admission visit, one dropped out after completing only one intervention and two dropped out after completing two to three interventions (reasons for dropping out are detailed in Fig. 1). Figures 2 and 3 show plasma glucose and glucagon levels, insulin and glucagon delivery rates, and hypoglycaemic events at all intervention visits. Mean glucose levels at the start of exercise were between 6.3 and 7.1 mmol/l for all study conditions, with no significant difference between glucose levels (Table 1). The mean \pm SD estimated energy expenditure was similar at all four

visits: single-hormone system during continuous exercise, 1585.7 ± 489.1 KJ, dual-hormone system during continuous exercise, 1651.4 ± 401.7 KJ; single-hormone system during interval exercise, 1640.1 ± 380.7 KJ; dual-hormone during interval exercise, 1627.6 ± 493.7 KJ ($p=0.98$). During continuous exercise, four participants (23.5%) experienced at least one hypoglycaemic event requiring treatment (plasma glucose <3.3 mmol/l with symptoms or <3.0 mmol/l irrespective of symptoms) with the single-hormone artificial pancreas, compared with two participants (11.8%) with the dual-hormone artificial pancreas ($p=0.5$). During interval exercise, six participants (40.0%) experienced at least one hypoglycaemic event with the single-hormone artificial pancreas compared with one participant (6.25%) with the dual-hormone artificial pancreas ($p=0.07$; Table 1). In total, there were 15 events with the single-hormone artificial pancreas (seven during continuous and eight during interval exercise). With the dual-hormone artificial pancreas, the number of events was reduced to three (two during continuous and one during interval exercise; Table 1). The glucose sensor over-read by a mean \pm SD of 1.1 ± 0.8 mmol/l for the 15 hypoglycaemic events under single-hormone control compared with 3.1 ± 2.1 mmol/l under dual-hormone control (5.5, 2.2 and 1.6 mmol/l for the three individual events). At the 3.9 mmol/l threshold during continuous exercise, nine participants (52.9%) had hypoglycaemia with the single-hormone artificial pancreas compared with three (17.6%) with the dual-hormone artificial pancreas ($p=0.07$). Similarly, during interval exercise, seven participants (46.7%) had hypoglycaemia with the single-hormone artificial pancreas compared with one (6.26%) with the dual-hormone artificial pancreas ($p=0.04$).

The median time spent with plasma glucose levels below 4.0 mmol/l was significantly higher with the single-hormone artificial pancreas than with the dual-hormone artificial pancreas: 22.5% (IQR 0–48.3) vs 0% (0–0%; $p=0.006$) during continuous exercise and 0% (0–30.4%) vs 0% (0–0%; $p=0.03$) during interval exercise. Similarly, the median AUC for hypoglycaemia (<4.0 mmol/l) was higher for the single-hormone system compared with the dual-hormone system: 63.3 (0–154.6) vs 0 (0–0) mmol/l x min ($p=0.008$) for continuous and 0 (0–89.9) vs 0 (0–0) mmol/l x min ($p=0.02$) for interval exercise (Table 1). With the single-hormone system, participants also spent a lower median percentage of time at target glucose levels (4.0–10.0 mmol/l): 68.1% (51.6–100%) vs

100% (100–100%; $p=0.004$) during continuous exercise and 72.5% (60.4–100%) vs 100% (100–100%; $p=0.11$) during interval exercise (Table 1).

From the time exercise was announced until the end of the recovery period, the insulin infusion rate did not significantly differ between the single-hormone and dual-hormone systems: the means were 0.30 ± 0.33 U/h and 0.40 ± 0.36 U/h ($p=0.7$), respectively, during continuous exercise and 0.32 ± 0.35 U/h and 0.44 ± 0.3 U/h ($p=0.2$), respectively, during interval exercise. The plasma insulin concentrations did not significantly differ between the two systems during both exercise types (Table 1). With the dual-hormone artificial pancreas, more glucagon was needed during continuous (0.126 ± 0.057 mg) than during interval (0.093 ± 0.068 mg) exercise ($p=0.03$). However, the mean plasma glucagon concentrations achieved did not significantly differ between the two types of exercise: continuous exercise, 210.6 ± 71.4 ng/l, interval exercise, 210.8 ± 96.0 ng/l ($p=0.97$). These correspond to an increase by a factor of 2.6 and 2.7, respectively, compared with single-hormone artificial pancreas visits. No participant reported side-effects related to glucagon administration.

The pooled data comparing the two systems regardless of exercise type followed the same trends seen with the separate analyses. Glucagon use in dual-hormone artificial pancreas further prevented exercise-induced hypoglycaemia compared with the single-hormone artificial pancreas; the percentages of participants with hypoglycaemia requiring treatment and plasma glucose < 3.9 mmol/l were reduced by 22% ($p=0.02$) and 38% ($p=0.003$), respectively, with the dual-hormone system (ESM Table 3). Similarly, the median time spent in hypoglycaemia (plasma glucose < 4 mmol/l) was decreased by 11% ($p=0.0001$) while that spent at target levels (plasma glucose 4–10 mmol/l) was increased by 28.6% ($p=0.003$) as an added benefit of glucagon use. Details about the pooled analysis are provided in Fig. 4 and ESM Table 2.

The analysis of time spent at target glucose, in hypoglycaemic and in hyperglycaemic ranges according to overnight glucose sensor readings is detailed in ESM Table 3. After single- and dual-hormone systems were applied, the mean overnight time spent in the target range was 54.4 ± 26.3 % vs 70.5 ± 21.6 % ($p=0.13$) for continuous exercise, and 52.2 ± 31.7 % vs 77.4 ± 15.7 % for interval exercise ($p=0.03$). There was no difference in the time spent in hypoglycaemia after single- vs dual-hormone interventions. Lower mean glucose levels were seen in the nights that

followed dual-hormone interventions 8.1 ± 2.1 mmol/l for continuous and 7.2 ± 1.6 mmol/l for interval than the nights following single-hormone interventions 9.1 ± 2.0 mmol/l and 9.4 ± 2.8 mmol/l for continuous and interval exercise, respectively.

Discussion

The artificial pancreas has the potential to revolutionise diabetes treatment [13]. The dual-hormone version in particular is expected to improve glucose control during situations with an increased risk of hypoglycaemia, such as exercise [25]. We report the first clinical trial designed to directly compare the single-hormone and dual-hormone artificial pancreas systems during two different types of exercise in adults with type 1 diabetes. Our results suggest that adding glucagon to the artificial pancreas may reduce exercise-induced hypoglycaemia and improve glucose control during both continuous and interval exercise.

Previous studies have compared conventional insulin pump therapy to either a single-hormone or dual-hormone artificial pancreas during exercise [15, 26]. Only one study directly reported exercise-related outcomes when comparing the two artificial pancreas systems (conventional vs single-hormone vs dual-hormone) [18]. This study included a continuous type of exercise which was postprandial and preceded by a carbohydrate rich snack. Hypoglycaemic events were rare with both systems (7% and 14% with single- and dual-hormone systems, respectively) compared with a conventional insulin pump (38%) [18]. In the present study in which exercise was performed prior to dinner without carbohydrate-containing snack consumption, the addition of glucagon resulted in a reduction of hypoglycaemic events and of time spent in the hypoglycaemic range. All three hypoglycaemic events that happened under dual-hormone control were probably due to sensor over-reading rather than to algorithm recommendations. This type of event is expected to be decreased or eliminated in the future with the use of glucose sensors with better performance. However glucose sensor performance is reduced during exercise, leading to an overall overestimation of glucose values and a larger difference in plasma glucose levels compared with rest: in our study, the mean absolute relative difference (MARD) for Dexcom measurements of plasma glucose was $13.8 \pm 12.0\%$ at rest, which increased to $22.5 \pm$

17.2%) during exercise [27]. A similar MARD difference between rest and exercise has been observed with other sensors (e.g. Enlite Veo) [27].

Following dual-hormone interventions, a more favourable overnight glycaemic profile was also noted compared with single-hormone interventions. This was reflected by a higher percentage of time spent at target and at lower mean glucose levels after the dual-hormone interventions. This may be due to the more frequent carbohydrate that was needed during the single-hormone visits. However, interpretation of this data is limited by the fact that this part of the protocol was unsupervised, and there is therefore a lack of information about pre-dinner insulin boluses, overnight hypoglycaemic events and snack consumption.

Management of glucose fluctuations during and following physical activity is influenced by several factors such as the timing, duration and intensity of exercise, as well as the participant's physical fitness and individual insulin treatment regimen [6, 28]. The strategies proposed to avoid exercise-induced hypoglycaemia, although helpful, are not sufficient [8, 29]. Patients with type 1 diabetes are challenged by the need to plan their physical activity well ahead to either adjust their insulin injections or pump infusion rates and prandial boluses. Despite early planning, they are often compelled to consume additional carbohydrates, which can lead to excess caloric intake and may increase the risk of subsequent hyperglycaemia [29]. Patients with type 1 diabetes thus face many barriers and rarely meet the recommended physical activity levels, despite the proven health and cardiovascular benefits of exercise [2,3]. In this trial, exercise was not preceded by carbohydrate consumption but was announced to the artificial pancreas algorithm 20 min ahead of the session, which is a practical timing for patients. The addition of glucagon not only decreased the risk of hypoglycaemia but also improved the total time spent at target plasma glucose levels. Accordingly, it would be essential to evaluate the impact of the artificial pancreas (more specifically, the dual-hormone version) on modulating the behaviour and attitude of patients with type 1 diabetes towards exercise. Whether this would translate into more active lifestyles, improved glycaemic control and cardiovascular metabolic profile is important to assess in future long-term outpatient studies.

The amounts of insulin delivered were comparable between the two artificial pancreas systems. Therefore, the improvement in glucose control seen with the dual-hormonal artificial pancreas

system is solely attributable to the addition of glucagon. Figures 2 and 3 show that more carbohydrate consumption was needed during glucose control by the single-hormone artificial pancreas, whereas this was largely replaced with glucagon during control by the dual-hormone artificial pancreas. Of note, plasma glucagon levels were not increased in response to exercise during the single-hormone artificial pancreas visits (Figs 2 and 3), while glucagon administration by the dual-hormone system increased the plasma glucagon concentration by a factor of 2.5 compared with use of the single-hormone artificial pancreas. Glucagon levels had been reported to increase by around twofold in healthy individuals performing continuous exercise at 50% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ for 75 min and by 1.4 fold during continuous cycling at 40% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ for 60 min [30, 31].

Thus, the algorithm of the dual-hormone artificial pancreas could prevent hypoglycaemia by raising glucagon concentrations to the levels observed in healthy exercising individuals.

For this trial, continuous and interval types of exercise were chosen because they confer different glycaemic variability and hypoglycaemic risks in patients with diabetes [32, 33]. Indeed, 69% more glucagon was needed during continuous exercise compared with the interval exercise sessions. This is in accordance with the lower rates of glucose decline reported during intermittent compared with continuous exercise in type 1 diabetes [33] and has been attributed to enhanced endogenous glucose production and attenuated utilisation of glucose during intermittent exercise [34].

Our study had some limitations. It was conducted in a controlled inpatient environment; therefore, future trials in real-life settings will be needed to confirm our results. Different scenarios such as pre-exercise carbohydrate ingestion, early postprandial, longer or higher intensity exercise, as well as unannounced exercise will need to be tested to further evaluate the effects of glucagon addition to the artificial pancreas. For the overnight sensor readings analysis, detailed information about food intake and hypoglycaemia correction after discharge was not collected, thus limiting the interpretation of these results. A manually controlled artificial pancreas system was used, necessitating future testing in an automated system, but our approach bypasses potential problems related to connectivity. Blinding of patients to the type of intervention was difficult in this study but is unlikely to alter the results.

In this study, the dual-hormone artificial pancreas reduced the risk of exercise-induced hypoglycaemia compared with the single-hormone artificial pancreas during two types of exercise in adults with type 1 diabetes. This is the first trial to quantify the added benefit of glucagon use in the artificial pancreas during exercise. Larger studies in which exercise is performed in free-living conditions are justified to confirm these results and identify the situations or patients who would most benefit from glucagon addition.

Acknowledgements

We are thankful to all the participants who dedicated their time and effort to complete this study. We would like to equally acknowledge the contributions of the nurses at the Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, Qc, Canada), A Magnan M Dallaire and M Forde Lewis. Some of the data were presented as abstracts at the 75th Scientific Sessions of the ADA American Diabetes Association, Boston, MA, 5–9 June 2015, and the 9th International Conference on “Advanced Technologies and Treatments for Diabetes”, Milan, Italy, 3–6 February 2016.

Funding

This study was supported by funds from the Société Francophone du Diabète, Diabète Québec, a Fondation J-A de Sève chair held by RR-L, a Best and Banting Canadian Institutes of Health Research (CIHR) fellowship held by AH, graduate CIHR, Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) and Eli Lilly scholarship grants held by NT, a graduate National Sciences and Engineering Research Council of Canada award held by AE, and a senior FRQS scholar award held by RR-L. Glucagon and insulin were in-kind contributions from Eli Lilly Canada and Novo Nordisk, respectively.

Duality of interest statement

AH has received consultant’s or speaker’s honorariums from SNELL Medical Communication and the Diabetic Children’s Foundation. RR-L has received consultant’s or speaker’s honorariums or grants from AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Lifescan,

Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, and Valeant. AH and RR-L submitted a report of invention of the dosing algorithm to their institution. LL received advisory fees from Eli Lilly Canada, non-financial support from Eli Lilly Canada, research support from Novo Nordisk and research support from Merck Canada. LL, VM, AH and RR-L own intellectual property in the area of artificial pancreas. All other authors report that there is no duality of interest associated with their contribution to this manuscript.

Contribution statement

NT and CS coordinated the study; AH, RR-L, LL, J-LC and VM participated in the conception and design of the study; AH designed and implemented the dosing algorithm; NT, AE and CS carried out data acquisition; NT, AE and VM carried out data processing and prepared graphs; NT, ML and AH carried out the statistical analysis and data interpretation; NT drafted the manuscript, which was revised critically and edited by all the co-authors; and all authors approved the final version of the manuscript. NT, AH and RR-L had full access to the data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

References

- [1] Armstrong MJ, Sigal RJ. Physical activity clinical practice guidelines: what's new in 2013? *Can J Diabetes* 2013;37:363–6.
- [2] Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012;55:542–51.
- [3] Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, de Neve M et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2013;56:82–91.
- [4] Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1526–34.
- [5] Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Irene S, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2108–9.

- [6] McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:963–8.
- [7] Tansey MJ1, Tsalikian E, Beck RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:20–5.
- [8] Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006;29:2200–4.
- [9] Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001;24:625–30.
- [10] Riddell MC, Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999;9:24–34.
- [11] Campbell MD, Walker M, Bracken RM et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes : a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:e000085.
- [12] Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed* 2011;39:64–77.
- [13] Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:385–95.
- [14] El-Khatib FH, Russell SJ, Magyar KL et al. Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1701–11.
- [15] Thabit H, Tauschmann M, Allen JM et al. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;273:2129–40.

- [16] Haidar A, Legault L, Dallaire M et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ* 2013;185:297–305.
- [17] Castle JR, Engle JM, El Youssef J et al. Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1282–7.
- [18] Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas , single-hormone artificial pancreas , and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes : an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3: 17–26.
- [19] Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:595–604.
- [20] Haidar A, Rabasa-lhoret R, Legault L et al. Single-and dual-hormone artificial pancreas for overnight glucose control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:214–23.
- [21] Elleri D, Allen JM, Kavita Kumareswaran K et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013;36:838–44.
- [22] Jacobs PG, Resalat N, El Youssef J et al. Incorporating an exercise detection, grading, and hormone dosing algorithm into the artificial pancreas using accelerometry and heart rate. *J Diabetes Sci Technol* 2015;5:1175–84.
- [23] Storer TW, Davis JA, CaiozzoVJ. Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Med Sci Sport Exerc* 1990;22:704–12.
- [24] Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care* 2015;38:e158–e159.
- [25] Tonoli C, Heyman E, Roelands B et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sport Med* 2012;42:1059–80.

- [26] Luijf YM, Devries JH, Zwinderman K et al. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3882–7.
- [27] Taleb N, Emami A, Suppere C et al. Comparison of two continuous glucose monitoring systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite, at rest and during exercise. *Diabetes Technol Ther*. 2016 [epub ahead of print] doi:10.1089/dia.2015.0394.
- [28] Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:303–9.
- [29] Yardley JE, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr* 2015;28:32–8.
- [30] Hinshaw L, Mallad A, Dalla Man C et al. Glucagon sensitivity and clearance in type 1 diabetes: insights from in vivo and in silico experiments. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;309:E474–E486.
- [31] Redmon JB, Kubo SH, Robertson RP. Glucose, insulin, and glucagon levels during exercise in pancreas transplant recipients. *Diabetes Care* 1995;18:457–62.
- [32] Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1289–94.
- [33] Yardley J, Mollard R, MacIntosh A et al. Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:427–32.
- [34] Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E865–E870.

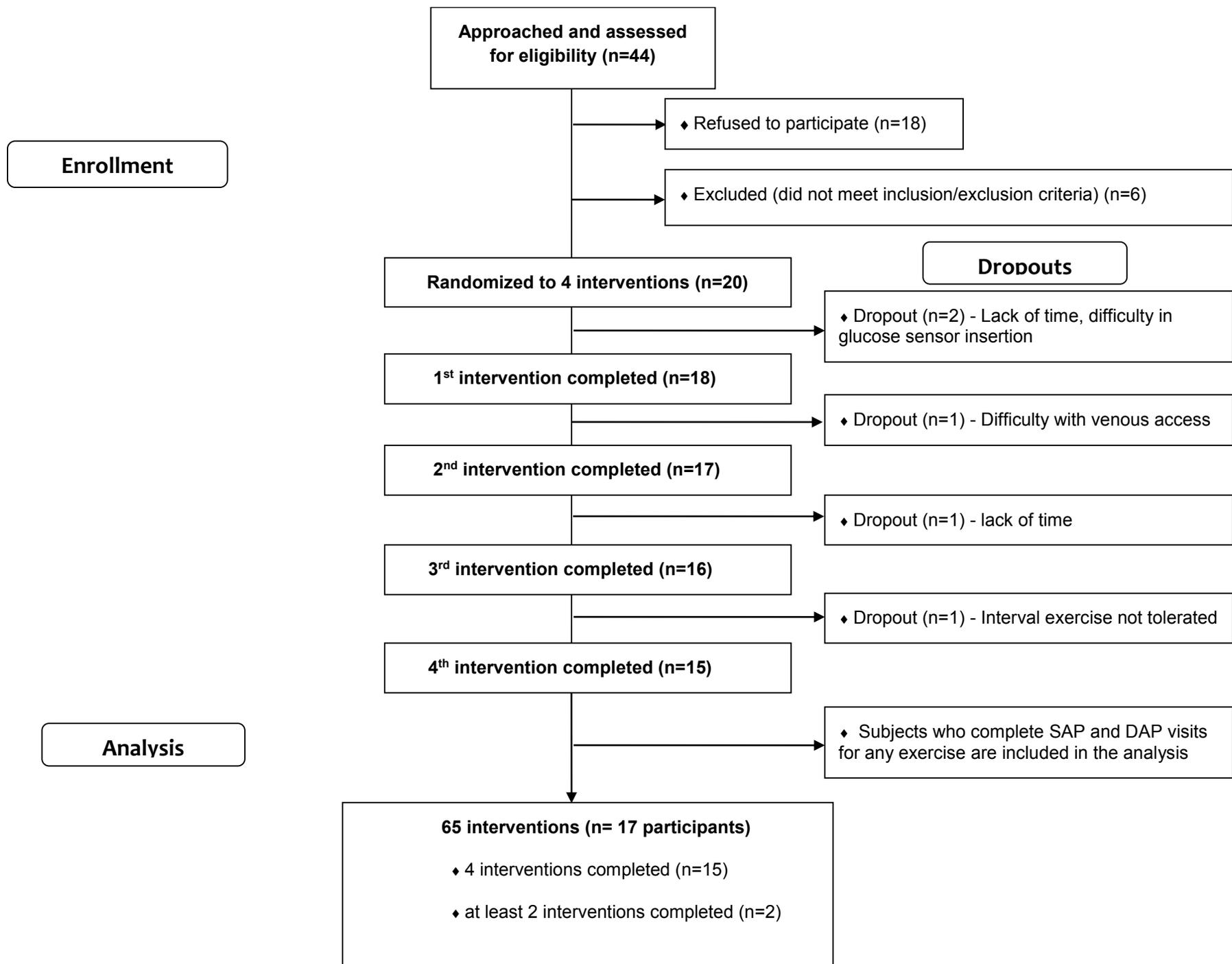


Figure 1. Flow chart of the study. SAP is single-hormone artificial pancreas and DAP is dual-hormone artificial pancreas

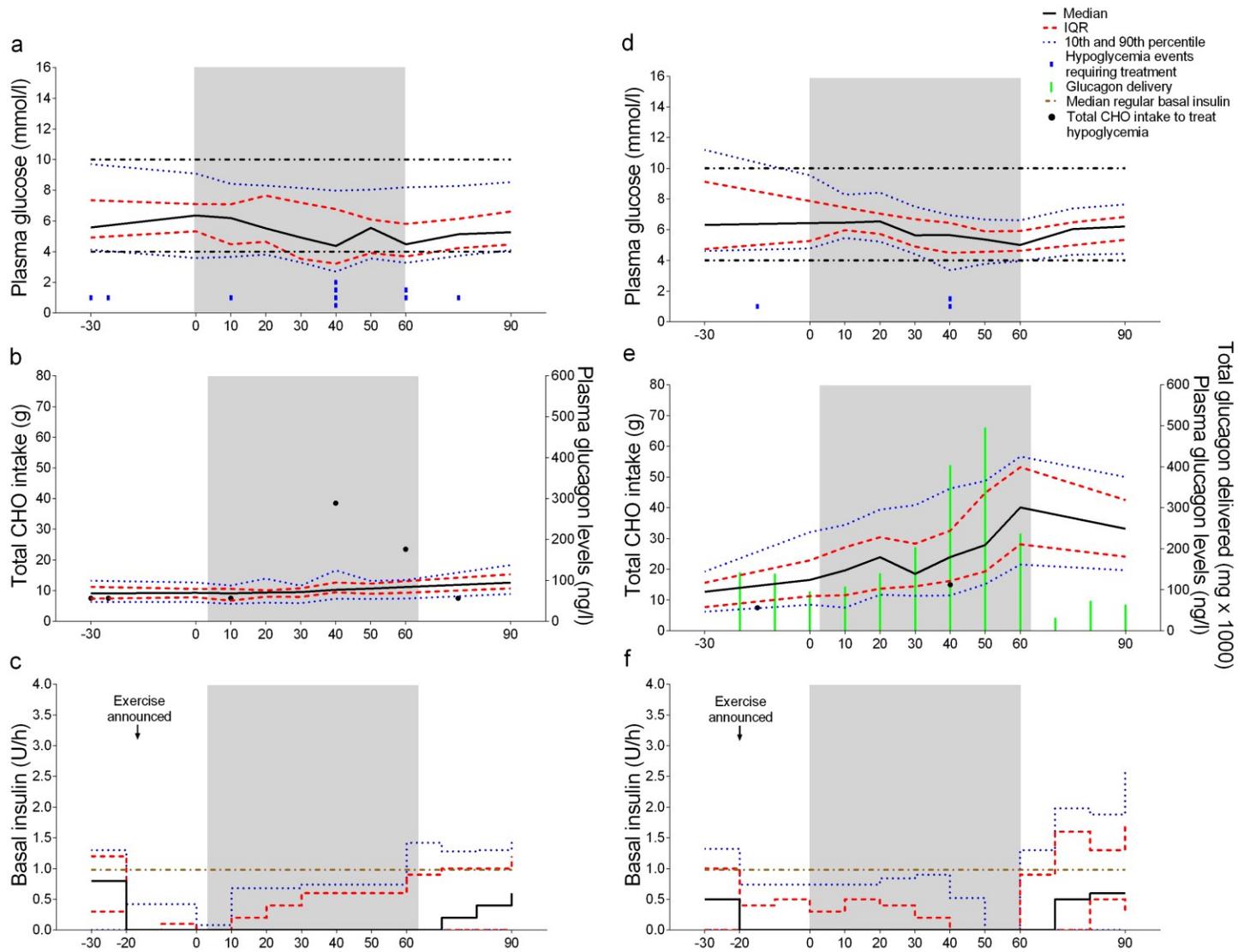


Fig. 2 Continuous exercise graphs for participants with (a–c) single-hormone artificial pancreases and (d–f) dual-hormone artificial pancreases. Shaded area corresponds to the exercise session. CHO, carbohydrate

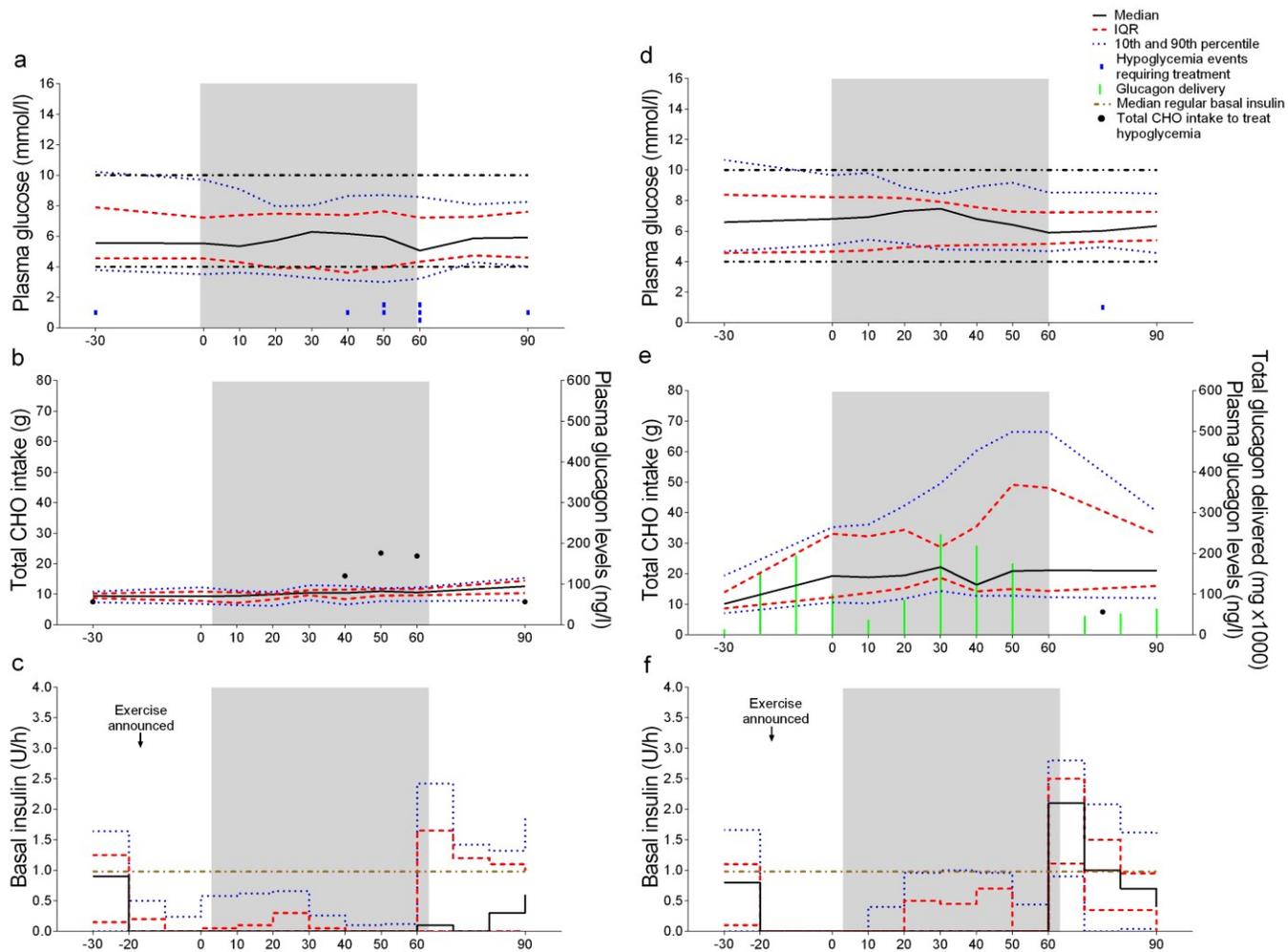


Fig. 3 Interval exercise graphs for participants with (a–c) single-hormone artificial pancreases and (d–f) dual-hormone artificial pancreases. Shaded area corresponds to the exercise session

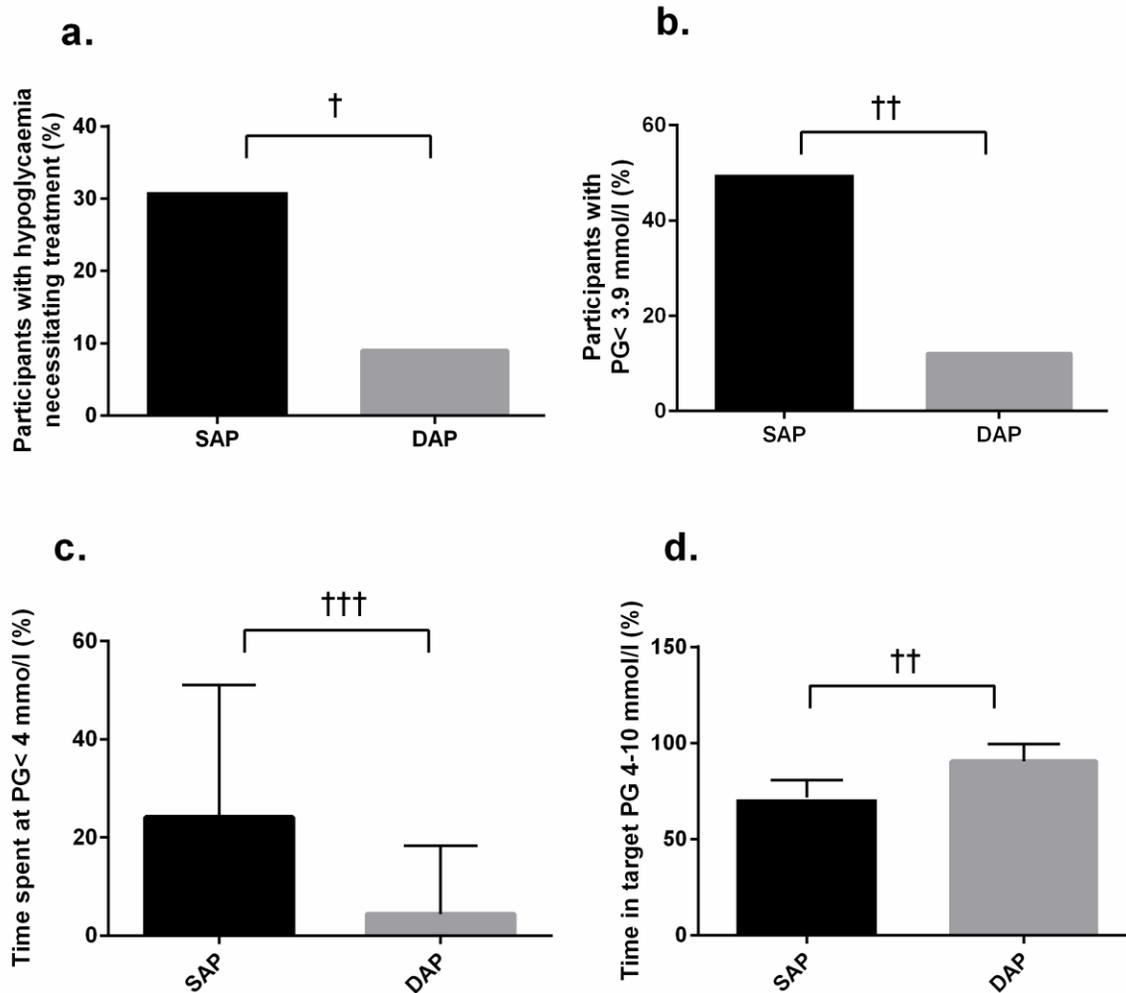


Fig. 4 Main results of the pooled analysis. a) Percentage of participants with hypoglycaemia necessitating treatment, b) percentage of participants with PG<3.9 mmol/l, c) percentage of time spent at PG <4 mmol/l, d) Percentage of time spent in target (PG 4-10 mmol/l). † $p=0.02$, †† $p=0.003$, ††† $p=0.0001$. DAP, dual-hormone artificial pancreas; PG, plasma glucose; SAP, single-hormone artificial pancreas

Table 1 Comparison of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas systems during different types of exercise

Outcome	Continuous exercise			Interval exercise		
	SAP	DAP	Paired difference ^a (<i>p</i> value)	SAP	DAP	Paired difference ^a (<i>p</i> value)
Hypoglycaemic events, <i>n</i> (%)						
Participants with at least one event requiring treatment ^b	4 (23.50)	2 (11.76)	2 (0.47)	6 (40.0)	1 (6.25)	5 (0.07)
Total number of events	7	2	–	8	1	–
Participants with PG <3.9 mmol/l	9 (52.94)	3 (17.64)	6 (0.07)	7 (46.67)	1 (6.25)	6 (0.04)
Plasma glucose, mmol/l						
Level at start of exercise	6.5 ± 2.2	6.8 ± 2.1	–0.3 (0.51)	6.3 ± 2.7	7.1 ± 1.8	–0.8 (0.32)
Decrease during exercise	2.2 ± 2.1	2.1 ± 2.1	0.1 (0.8)	1.7 ± 2.2	1.4 ± 1.5	0.3 (0.70)
Time spent at PG, %						
Below 4.0 mmol/l	22.5 (0–48.3)	0 (0–0)	22.5 (0.006)	0 (0–30.4)	0 (0–0)	0 (0.03)
	27.7 ± 29.4	6.2 ± 17.6	21.5 ± 0.006	19.9 ± 25.7	2.5 ± 9.9	17.4 ± 0.03
4.0–10.0 mmol/l	68.1 (51.6–100)	100 (100–100)	–31.9 (0.004)	72.5 (60.4–100)	100 (100–100)	–27.5 (0.11)
	69.3 ± 27.7	90.5 ± 20.0	–21.2	74.6 ± 25.1	90.6 ± 25.4	–16.0
AUC, mmol/l x min						
Decremental AUC for glucose	337.6 (250.1–405.9)	362.2 (194.7–501.7)	–24.6 (0.59)	207.2 (39.3–390.6)	149 (58.4–527.9)	58.2 (0.88)
AUC of PG <4.0 mmol/l	63.26 (0–154.6)	0 (0–0)	63.26 (0.008)	0 (0–89.9)	0 (0–0)	0 (0.02)
	85.1 ± 89.7	19.4 ± 56.8	65.7	59.6 ± 76.5	5.9 ± 23.8	53.7
Insulin delivery, U/h	0.30 ± 0.33	0.40 ± 0.36	–0.10 (0.44)	0.32 ± 0.35	0.44 ± 0.3	–0.12 (0.27)

Insulin delivery normalised to regular basal rate	0.33 ± 0.37	0.37 ± 0.25	-0.04 (0.72)	0.34 ± 0.35	0.48 ± 0.27	-0.14 (0.20)
Insulin concentration, pmo/l	185.1 ± 128.4	177.2 ± 124.1	7.9 (0.87)	210.9 ± 150.7	190.1 ± 129.9	20.8 (0.68)
Glucagon delivery, mg	-	0.126 ± 0.057 b	-	-	0.093 ± 0.068 ^c	-
Glucagon concentration, ng/l	81.5 ± 21.3	210.6 ± 71.4	-129.1 (<0.0001)	78.3 ± 16.0	210.8 ± 96.0	-132.5 (<0.0001)

Data are the median (IQR) or mean ± SD

Variables represent data during a 90 min period (exercise for 60 min followed by recovery for 30 min)

^aPaired difference is single vs dual values

^bPrimary endpoint: treatment given when plasma glucose is <3.3 mmol/l with hypoglycaemia symptoms or <3.0 mmol/l regardless of symptoms

^c*p*=0.03 for comparison of glucagon delivery between the two types of exercise

DAP, dual-hormone artificial pancreas; PG, plasma glucose; SAP, single-hormone artificial pancreas

ESM Table 1. Baseline characteristics of participants

Number of subjects (females)	17 (8)	
	Mean \pm SD	Range (min – max)
Age (years)	37.25 \pm 13.6	20 – 68
Duration of T1D (years)	23.1 \pm 11.7	4 – 40
Daily insulin dose (U/day)	46.2 \pm 15.8	22.6 – 69.9
HbA1c (%)	8.0 \pm 1.0	6.5 – 10.6
HbA1c (mmol/mol)	63.9 \pm 10.2	47.5 – 92.4
BMI (Kg/m ²)	25.0 \pm 4.0	20.5 – 32.6
VO _{2 peak} (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	34.2 \pm 5.4	19.9 – 42.6

ESM Table 2. Comparison of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas systems during exercise (pooled data).

Outcome	Single-hormone artificial pancreas	Dual-hormone artificial pancreas	Paired difference (<i>p</i> value)
Hypoglycaemic events <i>n</i> (%)			
Participants with at least one event requiring treatment ^a	10 (31.25)	3 (9.00)	7 (0.02)
Total number of events	15	3	–
Participants with PG <3.9mmol/l	16 (50.00)	4 (12.12)	12 (0.003)
Plasma glucose (mmol/l)			
Level at start of exercise	6.4 ± 2.4	6.9 ± 1.9	-0.5 (0.22)
Decrease during exercise	2.0 ± 2.1	1.8 ± 1.8	0.2 (0.7)
Time spent at PG (%)			
Below 4.0 mmol/l	11 (0–46.7) 24.1 ± 27.6	0 (0–0) 4.4 ± 14.3	11 (0.0001) 19.7
4.0–10.0 mmol/l	71.4 (53.2–100) 71.8 ± 26.2	100 (100–100) 90.6 ± 22.4	-28.6 (0.003) 18.8
AUC (mmol/l x min)			
Decremental AUC for glucose	311.7 (86.7–406.7)	314.4 (100.5–52.7)	-2.7 (0.65)
AUC of PG <4.0 mmol/l	31.6 (0–153.9) 73.1 ± 83.4	0 (0–0) 12.9 ± 43.8	31.6 (0.0001) 60.2
Insulin delivery (U/h)	0.30 ± 0.33	0.42 ± 0.30	-0.12 (0.18)
Insulin delivery normalized to regular basal rate	0.33 ± 0.35	0.42 ± 0.26	-0.09 (0.25)
Insulin plasma concentration (pmol/l)	197.3 ± 137.8	183.7 ± 124.8	13.6 (0.68)
Glucagon delivery (mg)	–	0.110 ± 0.064	–

Glucagon plasma concentration (ng/l)	80.0 ± 18.8	210.7 ± 82.8	-130.7 (<0.0001)
---	-------------	--------------	------------------

^a Primary end point: treatment given when plasma glucose is <3.3 mmol/l with hypoglycaemia symptoms or <3.0 mmol/l regardless of Symptoms, paired difference is single vs. dual values. Parameters represent data during a 90 minutes period (exercise for 60 min followed by recovery for 30 min). Data is presented as median (IQR) or mean ± SD or both. AUC is area under the curve, PG is plasma glucose.

ESM Table 3. Comparison of overnight glucose sensor readings after the interventions with single-hormone and dual-hormone artificial pancreas systems during different types of exercise. Data is presented as mean \pm SD. Glucose values are based on sensor readings, paired difference is single vs. dual values

Outcome	Continuous exercise			Interval exercise		
	Single-hormone artificial pancreas	Dual-hormone artificial pancreas	Paired difference (p value)	Single-hormone artificial pancreas	Dual-hormone artificial pancreas	Paired difference (p value)
Mean glucose (mmol/l)	9.1 \pm 2.0	8.1 \pm 2.1	1.0 (0.3)	9.4 \pm 2.8	7.2 \pm 1.6	2.2 (0.5)
Time spent at glucose levels (%)						
Below 4.0 mmol/l	4.3 (0–6.9) 5.0 \pm 8.3	1.1 (0–0) 6.5 \pm 11.1	3.26 (0.7) -1.48	0 (0–6.5) 6.8 \pm 17.4	0 (0–0) 7.6 \pm 13.7	0 (0.6) -0.8
4.0–10.0 mmol/l	54.4 \pm 26.3	70.5 \pm 21.6	-21.2 (0.13)	52.2 \pm 31.7	77.4 \pm 15.7	-25.2 (0.03)
Above 10 mmol/l	40.6 \pm 21.64	23.0 \pm 21.6	17.6 (0.09)	40.9 \pm 32.5	15.0 \pm 16.9	25.9 (0.03)
Outcome	Pooled analysis					
	Single-hormone artificial pancreas	Dual-hormone artificial pancreas	Paired difference (p value)			
Mean glucose (mmol/l)	9.2 \pm 2.3	7.7 \pm 1.9	1.5 (0.04)			
Time spent at glucose levels (%)						
Below 4.0 mmol/l	0 (0–6.5) 5.8 \pm 12.8	2.9 (0–7.5) 7.0 \pm 12.1	-2.9 (0.7) -1.2			
4.0–10.0 mmol/l	53.4 \pm 28.2	73.7 \pm 19.0	-20.3 (0.004)			
Above 10 mmol/l	40.7 \pm 27.8	19.3 \pm 19.6	21.36 (0.002)			

6.2 Article du Projet 2

Titre:

Comparison of two continuous glucose monitoring systems: DexcomG4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite system at rest and during exercise.

Auteurs:

Nadine Taleb, Ali Emami, Corinne Suppere, Virginie Messier, Laurent Legault, Jean-Louis Chiasson, Rémi Rabasa-Lhoret and Ahmad Haidar

Détails du processus de la soumission et publication : L'article est publié dans la revue *Diabetes Technologies and Therapeutics* (122).

Contributions des auteurs à la réalisation de ce projet et à la préparation du manuscrit:

AH, RR-L, LL, CS and VM ont participé au design de l'étude principale. **NT** et CS ont coordonné l'étude y inclus le recrutement et le déroulement des différentes visites des participants. **NT**, AE and CS ont réalisé la collecte des données. **NT**, AE et VM ont traité les données et préparé les graphiques. **NT** et AE ont réalisé les analyses statistiques qui furent interprétées par **NT** et AH. **NT** a rédigé le manuscrit y compris les tableaux et graphiques avec une contribution de la part de AE. Le manuscrit a été révisé et édité par tous les auteurs. AH a conçu et mis en œuvre l'algorithme de dosage du pancréas artificiel. RR-L, AH et LL ont supervisé l'étude. Tous les auteurs ont approuvé la dernière version du manuscrit. **NT** était en charge des soumissions et révisions du manuscrit.

Comparison of two continuous glucose monitoring systems: DexcomG4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite system at rest and during exercise.

Nadine Taleb^{1,2*}, Ali Emami^{1,3*}, Corinne Suppere¹, Virginie Messier¹, Laurent Legault⁴, Jean-Louis Chiasson^{5,6}, Rémi Rabasa-Lhoret^{1,6,7} and Ahmad Haidar^{8,9}. *Equal contribution

¹Institut de recherches cliniques de Montréal

110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada, H2W 1R7

²Division of Sciences Biomédicales, Faculty of medicine, Université de Montréal

2900, Édouard-Montpetit, Montréal, Québec, H3T 1J4

³Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University

1110 Pine Avenue West, Montréal, Québec, Canada, H3A 1A3

⁴Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre

2300 Tupper St., Montréal, Québec, Canada, H3H 1P3

⁵ Centre de recherche du Centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM)

900, Saint-Denis Montréal, Québec, Canada, H2X 0A9

⁶Montreal Diabetes Research Center

900, Saint-Denis Montréal, Québec, Canada, H2X 0A9

⁷Nutrition department, Faculty of Medicine, Université de Montréal

2405, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, local 1204, Montréal, Québec, Canada, H3T 1A8

⁸Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, McGill University

3775, rue University, Montréal, Québec, Canada, H3A 2B4

⁹Division of Endocrinology, Faculty of Medicine, McGill University

687 Pine Avenue West, Montréal, Québec, Canada, H3A 1A1

Running Title: Dexcom and Enlite accuracy at rest and exercise

Keywords: Continuous glucose monitoring, Sensors, type 1 diabetes, hypoglycemia

Word count: 3854 (Main text), and 259 (Abstract).

2 tables, 2 figures, supplementary (1 table and 4 figures).

Correspondence

Nadine Taleb, MD

Institut de recherches cliniques de Montréal

110 avenue des Pins Ouest

Montréal, Québec, H2W 1R7

Email : nadine.taleb@ircm.qc.ca<<mailto:nadine.taleb@ircm.qc.ca>>

Phone: (514) 987-5500

Fax: (514) 987-5532

Abstract

Background: Despite technological advances, the accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) systems may not always be satisfactory with rapidly changing glucose levels, as is notable during exercise. We compare the performance of two current and widely used CGM systems, DexcomG4 Platinum (Dexcom) and Medtronic Paradigm Veo Enlite system (Enlite) during both rest and exercise, in adults with type 1 diabetes.

Methods: Paired sensor and plasma glucose values (total of 431 data pairs for Dexcom and 425 for Enlite) were collected from 17 adults (37.3 ± 13.6 years) with type 1 diabetes. To evaluate and compare the accuracy of sensor readings, criteria involving sensor bias (sensor minus plasma glucose levels), absolute relative difference (ARD), and percentage of readings meeting ISO criteria were considered.

Results: Both Dexcom and Enlite performed equally well during the rest period, with respective mean/median biases of $-0.12/-0.02$ mmol/l vs. $-0.18/-0.40$ ($p=0.78$, $p=0.66$) mmol/l, ARD's of $13.77/13.34\%$ vs. $12.38/11.95\%$ ($p=0.53$, $p=0.70$). During exercise, sensor bias means/medians were $-0.40/-0.21$ mmol vs. $-0.26/-0.24$ mmol/l ($p=0.67$, $p=0.62$), and ARD $22.53/15.13\%$ vs.

20.44/14.11% ($p=0.58$, $p=0.68$) for Dexcom and Enlite, respectively. Both sensors demonstrated significantly lower performance during exercise; medians ARD comparison at rest vs. exercise for both Dexcom and Enlite showed a $p=0.02$. More data pairs met the ISO criteria for Dexcom and Enlite at rest 73.6% and 76.9% compared to exercise 48.2% and 53.9%.

Conclusion: Dexcom and Enlite demonstrated comparable overall performances during rest and physical activity. However, a lower accuracy was observed during exercise for both sensors necessitating a fine tuning of their performance with physical activity.

Introduction

Self-monitoring of capillary blood glucose is essential to the management of diabetes mellitus especially in patients with type 1 or insulin-requiring type 2 disease¹. Over the last decade, continuous glucose monitoring (CGM) systems have emerged as a new monitoring approach providing a more detailed picture of glycaemic trends². In contrast to capillary glucose meters, CGM systems measure interstitial fluid glucose levels through a sensor, which is a subcutaneously inserted electrode, at fixed intervals (e.g. each 5 min) throughout the day and night. Sensor readings are then transmitted to a wireless monitor. This measurement of interstitial fluid glucose level provides only an indirect estimate of blood glucose but endows the patient and health practitioners with a detailed and comprehensive picture of the glucose control³. Such information can be particularly useful in conditions associated with rapid lowering of blood glucose such as exercise; which is often avoided by the patients due to the fear of hypoglycaemia⁴. CGM systems not only improve the clinical care of insulin-treated patients^{5,6} but they constitute an essential part of the external artificial pancreas system as well; The artificial pancreas operates in a closed-loop mode where CGM readings are fed into an intelligent dosing algorithm which then alters the insulin infusion pump rates with or without glucagon in a dynamic fashion⁷.

An ideal glucose sensor should have strong accuracy and be robust to a variety of daily circumstances. Despite improvements compared to previous generations, optimal performance of current systems is still confounded by calibration errors and a physiological time delay associated with equilibration of glucose between the blood and interstitial fluid compartments, as well as by errors of the device itself due to sensor signal processing, noise filtering, or positional stability⁸. New generations of CGM are continuously in development in order to improve accuracy and mitigate the effects of said limitations^{9,10}. Performance of the CGM systems may be lower when the glucose level is at extremes particularly during hypoglycaemia or while undergoing a rapid change, two conditions commonly observed during exercise. There have been only few studies conducted on the performance of SSCG during physical activity¹¹⁻¹³. The aim of this study is to evaluate and compare the performance of two commercially available and commonly used SSCG (Dexcom G4 Platinum, Dexcom Inc. and Enlite™, MiniMed® Veo™,

Medtronic) during both rest and exercise in adults with T1D in reference to plasma blood glucose levels.

Research design and methods

Study design and participants:

This study is a planned secondary objective of an original trial which compared the efficacy of single-hormone closed-loop system and dual-hormone closed-loop system during continuous and interval exercise in 17 adults with T1D (registration with ClinicalTrials.gov, NCT01930110). The trial has an open label randomized cross-over design; each participant underwent four interventions in a randomized order to cover the combinations of two types of closed-loop systems and exercise. Two sensors were used: Dexcom G4 Platinum, Dexcom Inc. and Enlite™, MiniMed® Veo™ continuous glucose monitoring system, Medtronic. While Dexcom was inserted in all the visits as part of the closed loop system, Enlite was co-inserted with Dexcom only during the visits of the dual-hormone system with continuous exercise and with interval exercise. The comparison of the two sensors was thus conducted only during the dual-hormone interventions and presented in this report.

Patients who are ≥ 18 years old with T1D for at least one year, on insulin pump for at least 3 months and HbA1c $\leq 12\%$ within the past 3 months were invited to participate in the study. Exclusion criteria included clinically significant microvascular complications, acute macrovascular events such as acute coronary artery ischemia, stroke, or cardiac surgery within the past 3 months, ongoing pregnancy, severe hypoglycemia episodes requiring third party assistance within two weeks of screening, inability to comply with study protocol, difficulty with venous access, and any other serious medical illness that is likely to interfere with the ability of the subject to participate or perform the required exercise sessions as judged by the assessing physician. Recruitment was done at the clinic of the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM). Study protocol was approved by the ethical committee of IRCM in accordance with the Helsinki declaration and all participants signed an informed consent.

Procedures:

All subjects underwent an admission visit for clinical evaluation, HbA1C measurement, and a test to measure maximal volume of oxygen consumption (VO_2 peak) on a stationary bike. Both sensors were inserted at the same time at least 24 hours before the intervention visits in the abdomen or low back according to each manufacturer's instructions. The minimum distance allowed between the sensors and the infusion sets of the pumps was respected at all times. Participants were instructed to simultaneously calibrate the two sensors with the same capillary glucometer readings at least three times daily. Participants were advised to calibrate before each meal which is a time of relative glucose stability and convenience to the patients. The use of acetaminophen was prohibited during the study to avoid any potential enzymatic interference with the sensor glucose measurements¹⁴. On the interventions day, a standardized lunch (70 g CHO for men and 50 g CHO for women) was consumed around noon time by participants. They were then admitted at 14:00h to our clinical research facility for pre-intervention procedures including installation of pumps, venous catheterization for blood withdrawal, and a final simultaneous calibration of the two sensors before the beginning of the interventions. At 15:30h participants were put on closed-loop glucose control, received a CHO-free snack at 15:45h and were kept at rest (allowed to use computers, watch TV, or read on a chair or in bed). They started exercise at 18:00h for one hour followed by 30 minutes of recovery after which they were offered dinner before being discharged (Fig S1 illustrates the time flow of each intervention). Participants performed two types of exercise during separate visits according to their own physical fitness level; continuous exercise was performed at 60% of $VO_{2\text{ peak}}$ and interval exercise consisted of 2 min alternating intervals at 85% and 50% $VO_{2\text{ peak}}$ and 2 x 10 min at 45% $VO_{2\text{ peak}}$ at beginning and end of the exercise session. Both types of exercise were matched for energy expenditure which was monitored via accelerometers (SenseWear Armband MF-SW, Bodymedia, Pittsburgh, PA, USA).

Study measures

Blood samples were collected every 30 minutes during the rest period then every 10 minutes during exercise and 15 minutes during recovery. Therefore, each intervention had 14 time points, six at rest and eight during the exercise period (six with exercise and two with recovery). The blood was processed directly to measure plasma glucose levels using YSI2300 STAT Plus Analyzer (Yellow Springs, Ohio). The sensors updated their readings every 5 minutes, and the values present at the time of the recordings were used for analysis (i.e., the last update value). The timings of the blood sample collections and the timings of the sensor reading recordings were all based on the phone clock in the intervention room. Before the interventions started, the clocks of the sensors were matched to the phone clock. The sensor readings were recorded within one minute of the blood sample to which they were compared.

Data and statistical analysis

Plasma glucose was used as a reference to evaluate the accuracy of the two sensors. Each data time point collected thus consisted of three glucose values; plasma glucose level, Dexcom sensor reading, and Enlite sensor reading. Sensors were compared to each other at rest and during the exercise period (60 min exercise and 30 min of recovery). Additionally, each sensor's own performance was compared at rest versus the exercise period. The parameters used to assess and compare accuracies are as follows: 1) sensor bias SB which is sensor reading minus plasma glucose value, 2) absolute difference which is the absolute value of the sensor bias 3) absolute relative difference ARD which is the ratio of the absolute difference over plasma glucose multiplied by 100, 4) the percentage of sensor readings that meet the International Organization for standardization (ISO) 2013 standards and are thus within 0.83 mmol/l for PG values <5.55 mmol/and within 15 % for PG \geq 5.55 mmol/l; these standards are originally set for capillary glucose meters and require that 95% of their readings should meet these criteria¹⁵, 5) sensor values were also scatter plotted against the corresponding PG reference values to weigh up sensors' clinical accuracy according to Clarke's Error Grid Analysis EGA zones¹⁶. To give a complete picture of the data, SB and ARD outcomes were presented both as means (SD) and medians (IQR).

IBM SPSS version24 (SPSS Inc., Chicago, IL) and Matlab R2013b software were used for data analysis. During an intervention, for each sensor, one outcome (for each parameter SB or ARD) was calculated for the rest period and one outcome was calculated for the exercise period (both mean and median values were obtained for each outcome during the relevant period). We compared both sensors during rest and during exercise period (two separate analyses). We also compared the rest period and the exercise period within each sensor. For the comparison between the two sensors, a linear mixed effect model was applied with the sensor type (fixed effect), patient ID (random effect) and exercise type (fixed effect) entered as covariates. For the comparison of each sensor's own performance at rest versus exercise, the linear mixed effect model had the activity level (rest or exercise, fixed effect), patient ID (random effect) and exercise type (fixed effect) entered as covariates. In the case of non-normally distributed residuals, the analysis was done on square root transformed data. Results were considered to be statistically significant at p values <0.05.

Results

Between June 2014 and April 2015, 17 subjects (eight females) with a mean age of 37.2 ± 13.6 years and T1D duration of 23.1 ± 11.7 years completed the study. They had a mean HbA1c of $8 \pm 1.0\%$ and body mass index of 25 ± 4.0 kg/m² (Table 1). Participants had different levels of physical fitness with a mean $VO_{2\text{ peak}}$ of 34.2 ± 5.4 ml/kg.min (Range: min 19.9 ml/kg.min - max 42.6 ml/kg.min). A total of 31 interventions were completed; 14 participants underwent both continuous and interval exercise, two participants did only continuous exercise (after which they dropped out of the original study) and for one participant only the interval exercise intervention was included since the Enlite sensor was pulled out accidentally before the start of the intervention. For the 31 interventions, one plasma glucose value during exercise was missing due to catheter problems, so a total of 433 PG data points were collected. 186 during rest and 247 during exercise. Due to signal failure, two Dexcom readings were missing during recovery and 8 Enlite readings were missing, three at rest and 5 during exercise. Thus, the number of sensor-PG pairs collected was 431 for Dexcom and 425 for Enlite. In October 2014, Medtronic replaced the 1st generation of the Enlite™, MiniMed® Veo™ by an enhanced generation, which was used for the remaining 10 participants. Thus, 55% of the data was collected with the 1st generation Enlite

while the enhanced Enlite was used to complete the trial. The data was pooled and presented as “Enlite sensors”, since the study was not designed to compare the two versions of the Enlite sensors.

Dexcom and Enlite sensors performed equally well during the rest period; with a mean/median bias of $-0.12 (1.25) / -0.02(-0.55,0.34)$ mmol/l for Dexcom and $-0.18(0.85) / -0.40(-0.78,0.45)$ mmol/l for Enlite ($p=0.78$ and $p=0.66$ respectively), mean/median ARD of $13.77(12.00) / 13.34(6.11,12.20)\%$ and $12.38(5.35) / 11.95(7.76,14.21) \%$ for Dexcom and Enlite, respectively, ($p=0.88$ and $p=0.56$), and 73.6% vs 76.9% of data points met the ISO criteria for Dexcom vs. Enlite (Table 2).

A similar pattern with comparable accuracy and no statistically significant difference was observed during exercise; sensor bias means/medians were $-0.40(1.80) / -0.21(-0.86,0.65)$ mmol for Dexcom and $-0.26(1.41) / -0.24(-1.00,0.58)$ mmol/l for Enlite ($p=0.67$ and $p=0.62$) means/medians ARD was $22.53 (17.20) / 15.13 (9.44,26.83)\%$ for Dexcom and $20.44(17.33) / 14.11(8.51,22.68)\%$ for Enlite ($p=0.58$ and $p=0.68$). The ISO criteria were met by 48.2% vs. 53.9% of data points for Dexcom and Enlite, respectively (Table 2). Plasma glucose superimposed over sensor values are plotted in supplementary figure S2.

Both sensors had significantly lower performance when their own accuracy was compared between rest and exercise (comparison of median ARD's at rest vs. exercise, $p=0.04$ for Dexcom and $p=0.01$ for Enlite Table 2). This can be further appreciated when the median ARD values of the two sensors at each time point are plotted superimposed over the course of the intervention at rest and during exercise (figure S3). Additionally, figures (S4-S9) are examples of six different interventions (three with continuous exercise and three with interval exercise) to represent what individual data looked like.

Upon classifying the performance according to the Clarke's EGA zones, it did not differ between rest and exercise for the two sensors for combined zones A and B which are considered clinically safe; for Dexcom 97.3% at rest and 97.1% during exercise and for Enlite 100% at rest and 98% during exercise (Figure 1). Nevertheless, a similar pattern for the two sensors was observed

whereby a shift of data points from zone A to zone B occurred during exercise in comparison to rest resulting in doubling of data points in the latter zone (Figure 1).

The accuracy of Dexcom was not affected by the type of exercise while a trend of higher accuracy was observed for Enlite during interval versus continuous exercise (table 3). The estimated energy expenditure was similar between continuous exercise 394.7 ± 96 Kcal and interval exercise 389.4 ± 118 Kcal; $p=0.98$. The rates of change of glucose values over the course of the interventions are presented in figure S10 according to the two types of exercise.

A new report by Leelarathna et al¹⁷ suggested that the classical parameters such as the absolute relative difference, the ISO criteria and the Clarke error grid analysis may not accurately reflect the performance of the CGM systems; These criteria may fail to assess the incidence of individual large sensor discrepancies that becomes more pertinent during closed-loop operation. Thus, we evaluated the two sensors by considering different severity levels of sensor errors according to 2 cut-offs; Level 1 included data points that have ARD >15% for plasma glucose >5.5, or absolute difference >0.83 for plasma glucose ≤ 5.5 and level 2 included data points with ARD >30% for plasma glucose ≥ 5.5 or absolute difference >2 for plasma glucose ≤ 5.5 . The same pattern observed with the classical parameters was maintained with this classification with better performance at rest than during exercise (Table S1).

Discussion

Previous reports have assessed the accuracy of these two commonly used sensors in different settings^{10,18-20}, one of which compared them head-to-head²¹. To the best of our knowledge, none compared their performance during rest and exercise periods. The rapid change of blood glucose levels during physical activity continues to be a challenging situation and is also expected to affect the performance of CGM systems. This trial is thus the first comparison of their concurrent performance at rest and during rigorous exercise. Both Dexcom and Enlite performed equally well in these conditions, albeit with a lower accuracy during exercise for both sensors.

To assess the performance of the two sensors, we applied the methods commonly used by industry and academic groups²². While the sensor bias shows the direction of the change from the reference glucose levels, the absolute relative difference quantifies the percentage error

relative to it and is frequently reported as an assessment tool for sensor performance. In our study, ARD values at rest were comparable to published data for Dexcom (median/mean 13.3/13.8% vs 10/13.5%) but better than published data for Enlite (11.9/12.4% vs 14.5/17%)^{10,18-21,23}. One possible explanation for this better performance for Enlite in comparison to published reports is the absence of meals and the assessment in a controlled research environment over a short period of time with adequate calibrations. During exercise, both sensors performed comparably but revealed a lower performance in comparison to rest. A recent study of the freestyle navigator CGM during closed-loop studies in pregnancy found lower accuracy of the sensor with a median ARD that increased by 6.6% during exercise in comparison to sedentary condition²⁴. In our study, Dexcom and Enlite had increases by 1.79% for Dexcom and 2.16% for Enlite. Similarly, 25% less data pairs with Dexcom and 23% less with Enlite met the ISO criteria during exercise in comparison to rest; the ISO values obtained for the two sensors are in accordance with published work^{15,24}. Assessment of an old generation Medtronic Minimed sensor performance in adolescents with T1D showed mean ARD of 24% during soccer and 27% during skiing activities¹³. The newer generation sensors in our study have an improved overall accuracy during one hour of intense exercise (mean ARD of 22.5% and 20.4% for Dexcom and Enlite respectively).

For both sensors, most of the data points were in the clinically safe zones (A+B) according to the Clark error grid classification regardless of activity levels. During exercise, only 3% of data points with Dexcom and 2% with Enlite were considered clinically unsafe and were mostly located in the D zone, pointing to a delay in sensor sensitivity during rapid changes of glucose levels. Recently, criticism has been raised against using the Clark error grid analysis to assess the performance of CGM systems; especially, regarding values in the B zone that are considered clinically safe but may have significant effect on the management of diabetes¹⁷. This might be an even more important issue in the context of an AP relying solely on CGM data. In our study, despite the lack of significant change in the number of data points in the combined A and B zones at rest versus exercise for both sensors alike, there was a decrease within the A zone with a shift resulting in a doubling of data pairs in the B zone. We further aimed to assess the performance of the sensors according to two levels of inaccuracy. This analysis still maintained the same

pattern of results observed with the classical assessment tools (ARD, bias, ISO criteria). Both sensors had comparable performance regardless of the level of inaccuracy defined and were less accurate during exercise for each of these levels.

The performance of the CGM technology depends on the use of real-time algorithms such as algorithms for calibration, filtering of noisy signals and compensation for capillary blood glucose to sensor time lags between sensor and capillary blood glucose, among others. These algorithms may require further fine tuning to improve the accuracy of glucose sensors²⁵. For calibration, CGM systems rely on self-monitoring of capillary blood glucose as a reference value which by itself is limited by the glucose meter variability and human errors. In our study, the calibration was performed simultaneously on the two sensors at times of relative glucose stability for more accurate comparison of the two sensors⁵. However, the primary data collected by the sensors before processing by its different algorithms (the raw data) is out of reach for analysing in this study.

In addition to sensor processing time, instrumental delay and the corresponding algorithms, multiple challenges can affect the accuracy of CGM systems during physical activities. The rapidity of changes in blood glucose levels result in a lag time between the actual blood glucose values and the sensor readings due to the blood-to-interstitial fluid glucose kinetics. Changes in the subcutaneous blood circulation during exercise are also expected to exert an effect on the glucose kinetics and equilibration between blood and interstitial fluid compartments. Another possible factor is the body and skin temperature changes during exercise since some CGM systems were found to shift by 4% with every degree Celsius change²⁶. The motion during exercise may affect the positional stability of the sensor and increases potential failure rate. We had very few sensor signal failure incidents (2 with Dexcom and 5 with Enlite) but no dislocation was observed with either sensor during exercise in our study. It is worth emphasizing that the sensors were inserted in the abdomen for most cases and in the lower back for few participants during the stationary bike exercise.

Patients and health practitioners should be aware of the lower sensor accuracy during exercise. They are encouraged to observe not only the values displayed by their sensors during exercise but also the trend of these changes in anticipation of hypoglycaemia. Timely

interventions to either prevent or rapidly recognize and treat a hypoglycaemia episode are essential to patients with diabetes. CGM systems have been shown to decrease the amount of time spent in hypoglycaemia, especially when integrated in the promising artificial pancreas systems^{22,27,28}.

Strength areas of our study included, in addition to the direct comparison at exercise versus rest of current sensors, the use of plasma glucose as reference in contrast to studies that relied on capillary blood glucose measurements^{20,29}. However, importantly, there were frequent simultaneous calibrations of the two sensors using same capillary blood glucose values. The use of capillary blood glucose for calibration is important to reflect real life setting. The study was carried out in a well-controlled research environment and standardized conditions in regards to meals and exercise sessions. Patients were instructed to insert the sensors at least 24 hours before the interventions to which they were very compliant allowing sufficient time for adequate simultaneous calibrations. On the other hand, our study was limited by the short period of time over which the sensors were compared and by the testing at Day 2 to Day 3 of the sensor's lifetime. It also included only adult subjects limiting its generalizability to other age groups; however, many reports showed similar performance of sensors across different ages with slightly better accuracy in adults versus adolescents with some sensors³⁰. We acknowledge that the study was not powered to detect differences between the two sensors. Another possible shortcoming of our study is attributed to the good glucose control provided by the dual hormone closed-loop system. In this study, 90% of the data pairs (221 of 245) during exercise were in the target range of glucose control (4-10 mmol/l). This decreased the incidence of extreme glucose levels and wider variations usually observed during exercise when patients are managed with conventional treatment regimens⁴. The change of the Enlite sensor from the old generation to the enhanced version was out of the control of the investigators due to the availability of the respective sensors. We recognize the assumption of exchangeability between the two generations of the Enlite sensors as another limitation in this study.

In conclusion, the two current generation sensors of Dexcom and Enlite compared equally well during the rest period and the rigorous exercise sessions of this study. The lower performance of these sensors during exercise should motivate further research and industrial efforts towards

better functioning CGM systems during physical activities through technical enhancements and or adjustment algorithms within these systems. Until then, patients and health care professionals should observe glucose trends in addition to the actual sensor readings. CGM systems are increasingly contributing to the care of patients with diabetes and are crucial to the development of the promising artificial pancreas systems; therefore, continued efforts to improve their performance across all conditions is highly warranted.

Acknowledgement

We are thankful to all the participants who dedicated their time and effort to complete this study. We would like to equally acknowledge the contributions of the nurses; Mrs. Annie Magnan, Mrs. Maryse Dallaire and Mrs. Melika Forde Lewis. This study was supported by funds from Société Française du Diabète SFD, Diabète Québec and the Fondation J-A De Sève Chair held by RR-L. AH hold a Best and Banting CIHR fellowship, RRL a senior FRQS scholarship, NT a CIHR and FRSQ graduate scholarships and AE a NSERC graduate scholarship. Glucagon and insulin were in-kind contributions from Eli Lilly Canada and Novo Nordisk Canada, respectively.

Declaration of interests

AH has received consultant's or speaker's honorariums from SNEL Medical Communication and the Diabetic Children's Foundation. RR-L has received consultant's or speaker's honorariums or grants from AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, and Valeant. AH and RR-L submitted a report of invention of the dosing algorithm to their institution. LL received advisory fees from Eli Lilly Canada, non-financial support from Eli Lilly Canada, research support from Novo Nordisk, and research support from Merck Canada.

LL, AH, VM and RRL plans to claim intellectual property in the area of artificial pancreas. The other authors declare no competing interests.

References:

1. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1757-1763. doi:10.2337/dc06-2073.
2. David C. Klonoff. Continuous Glucose Monitoring Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-1239.
3. Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol*. 1999;277(3 Pt 1):E561-E571.
4. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Irene S, AND, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-2109. doi:10.2337/dc08-0720.
5. Diabetes Research In Children Network (Direcnet) Study Group, Buckingham BA, Kollman C, Beck R, Kalajian A, Fiallo-Scharer R, Tansey MJ, Fox LA, Wilson DM, Weinzimer SA, Ruedy KJ TW. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(3):318-325.
6. Jdrf-Cgm. Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in a Clinical Care Environment. *Diabetes Care*. 2010;33(1). doi:10.2337/dc09-1502.
7. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(7):385-395. doi:10.1038/nrendo.2011.32.
8. Facchinetti A, Del Favero S, Sparacino G, Cobelli C. Model of glucose sensor error components: identification and assessment for new Dexcom G4 generation devices. *Med Biol Eng Comput*. 2014. doi:10.1007/s11517-014-1226-y.
9. Desalvo D, Buckingham B. Continuous glucose monitoring: Current use and future directions. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):657-662. doi:10.1007/s11892-013-0398-4.
10. Christiansen M, Bailey T, Watkins E, et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system.

- Diabetes Technol Ther.* 2013;15(10):881-888. doi:10.1089/dia.2013.0077.
11. Wilson DM, Beck RW, Tamborlane W V., et al. The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(1):59-64. doi:10.2337/dc06-1407.
 12. Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Mercier J, Renard E. Accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring with the GlucoDay in type 1 diabetic patients treated by subcutaneous insulin infusion during exercise of low versus high intensity. *Diabetes Metab.* 2006;32(4):313-320. doi:10.1016/S1262-3636(07)70285-9.
 13. Adolfsson P, Nilsson S LB. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr.* 2011;100(12):1603-1609.
 14. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, Westfall E, Wadwa RP BB. Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting. *Diabetes Care.* 2015;pii: dc151.
 15. International Organization for Standardization: In vitro diagnostic test systems -- Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. *Geneva Int Organ Stand ISO 15197:2013.*
 16. William L Clarke, Daniel Cox, Linda A Gonder-Frederick WC and SLP. No Title. *Diabetes Care.* 1987;10(5):622-628.
 17. Leelarathna L, Nodale M, Allen JM, et al. Evaluating the accuracy and large inaccuracy of two continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(2):143-149. doi:10.1089/dia.2012.0245.
 18. Calhoun P, Lum J, Beck RW, Kollman C. Performance Comparison of the Medtronic Sof-Sensor and Enlite Glucose Sensors in Inpatient Studies of Individuals with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(9):1-4. doi:10.1089/dia.2013.0042.
 19. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, Yusi J, Bailey TS, Brazg RL SR. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with Guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(3):225-231.

20. Matuleviciene V, Joseph JI, Andelin M, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Dexcom G4 Sensor (Dexcom G4 System) and Enlite Sensor (Guardian REAL-Time System) Tested Simultaneously in Ambulatory Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(11):759-767. doi:10.1089/dia.2014.0238.
21. Kropff J, Bruttomesso D, Doll W, et al. Accuracy of two continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison under clinical research centre and daily life conditions. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17:343-349.
22. Vashist S. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics.* 2013;3(4):385-412. doi:10.3390/diagnostics3040385.
23. Nakamura K BA. The Accuracy and Efficacy of the Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;Mar 23. pi([Epub ahead of print]).
24. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, et al. Accuracy of continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes pregnancy. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(3):223-229. doi:10.1089/dia.2012.0292.
25. Bequette BW. Continuous Glucose Monitoring: Real-Time Algorithms for Calibration, Filtering, and Alarms. 2010;4(2):404-418.
26. Ricci F, Caprio F, Poscia A, et al. Toward continuous glucose monitoring with planar modified biosensors and microdialysis. Study of temperature, oxygen dependence and in vivo experiment. *Biosens Bioelectron.* 2007; 22 (9-10):2032-2039.
27. Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Ihoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas , single- hormone artificial pancreas , and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes : an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol .* 2014;8587(14):1-10.
28. Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(8):595-604.

29. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(6):627-635.
30. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM RS. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(4):699-708.

Figure 1. Error grid analysis plot of glucose sensor readings against plasma levels at rest and exercise for Dexcom (a, b) and Enlite (c,d) respectively. Dots represent all the collected data pairs.

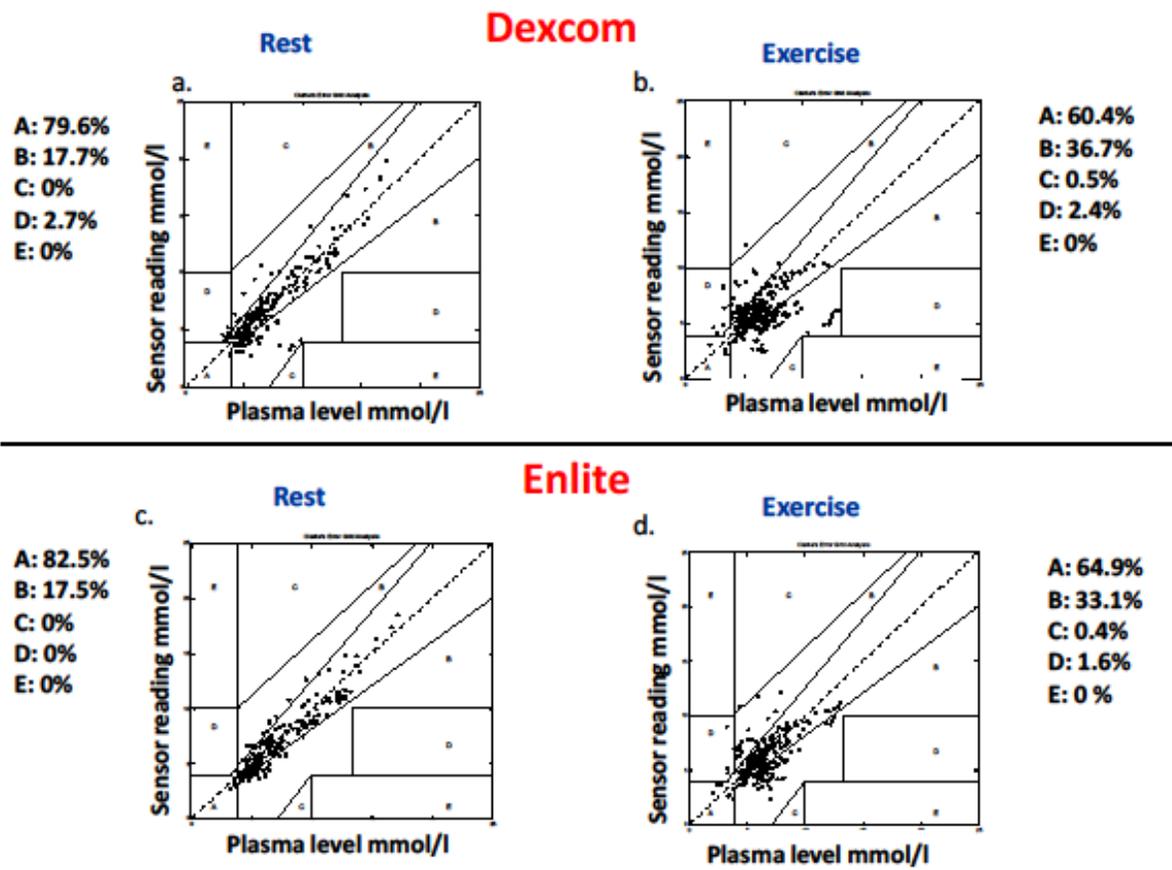


Table 1. Baseline Characteristics of the participants

CHARACTERISTICS	
Number of subjects (Females)	17 (8)
Age (years)	37.25 ± 13.6; (20-68)
Duration of T1D (years)	23.1 ± 11.7; (4-40)
BMI (Kg/m²)	25.0 ± 4.0; (20.5-32.6)
HbA1c (%)	8.0 ± 1.0; (6.5-10.6)
VO_{2 peak} (ml/kg.min)	34.2 ± 5.4; (19.9-42.6)

Data: Mean ± SD; (range)

Table 2. Comparison of the performance of Dexcom and Enlite at rest and during exercise.

Period	DEXCOM			ENLITE			DEXCOM vs. ENLITE	
	Rest	Exercise	p	Rest	Exercise	p	Rest p	Exercise p
Mean SB (SD) mmol/l	-0.12 (1.25)	-0.40 (1.80)	0.39	-0.18 (0.85)	-0.26 (1.41)	0.77	0.78	0.67
Median SB (IQR) mmol/l	-0.02 (-0.55, 0.34)	-0.21 (-0.86, 0.65)	0.46	-0.40 (-0.78, 0.45)	-0.24 (-1.00, 0.58)	0.91	0.66	0.62
Mean ARD (SD) %	13.77 (12.00)	22.53 (17.20)	0.005	12.38 (5.35)	20.44 (17.33)	0.007	0.53	0.58
Median ARD (IQR) %	13.34 (6.11, 12.20)	15.13 (9.44, 26.83)	0.02	11.95 (7.76, 14.21)	14.11 (8.51, 22.68)	0.02	0.70	0.68
ISO criteria %	73.60	48.20		76.90	53.90			
Clarke EGA (zones A+B) %	97.30	97.10		100.00	98.00			

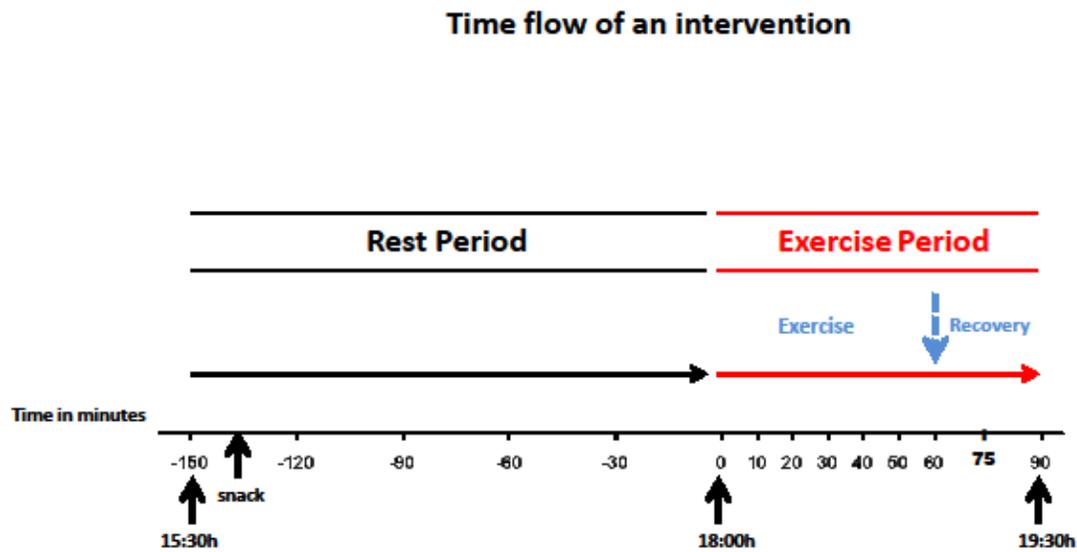
Data is collected during 31 interventions (17 participants); each intervention has 14 time points (six at rest and eight during the exercise period). PG is plasma glucose, SB is sensor bias, ARD is absolute relative difference and EGA is error grid analysis.

Table 3. Comparison of Dexcom and Enlite according to type of exercise performed.

Period	DEXCOM			ENLITE		
	Continuous	Interval	p	Continuous	Interval	p
Mean SB (SD) mmol/l	-0.09 (1.29)	-0.44 (1.80)	0.15	-0.15 (1.38)	-0.30 (0.88)	0.47
Median SB (IQR) mmol/l	.003(-0.78, 0.06)	0.002(-0.78, 0.56)	0.14	-0.34 (-0.94, 0.37)	-0.32 (-0.78, 0.58)	0.45
Mean ARD (SD) %	18.58 (15.66)	17.70 (15.29)	0.95	19.90 (16.72)	12.70 (6.96)	0.01
Median ARD (IQR) %	11.18 (7.78, 23.29)	10.91 (6.14, 22.46)	0.96	13.85 (8.17, 22.04)	11.27 (8.03, 14.67)	0.06

SB is sensor bias, ARD is absolute relative difference

Figure S1. Time flow of an intervention. The marked time points in minutes correspond to the blood withdrawal schedule for plasma glucose measurements, the exercise period consists of 60 min of exercise and 30 min of recovery.



Plasma Glucose superimposed over sensor values

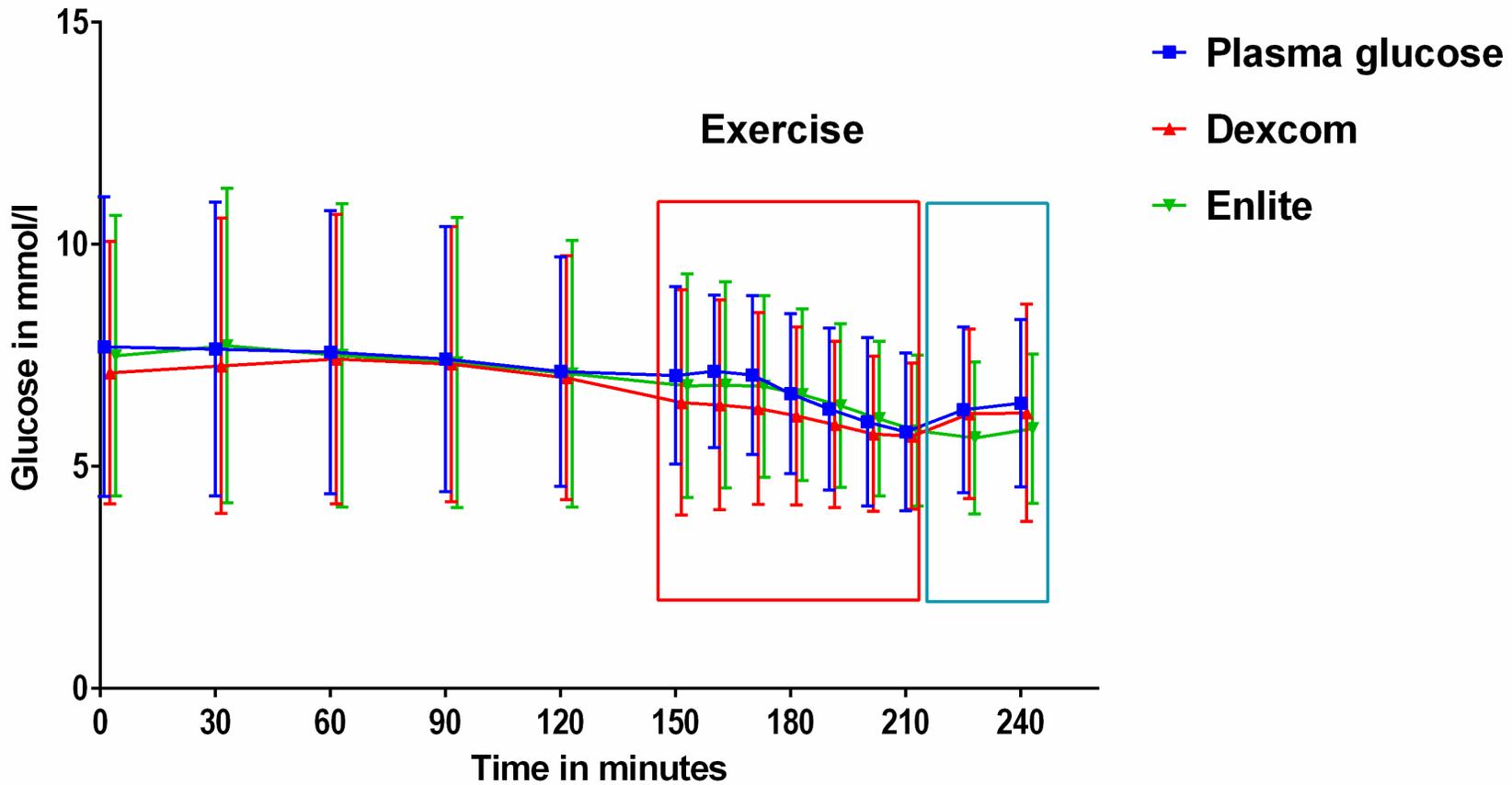


Figure S2. Plasma glucose values superimposed over the sensor readings over the course of the interventions. The plotted data is means of patients' calculations at each time point and SD (error bars).

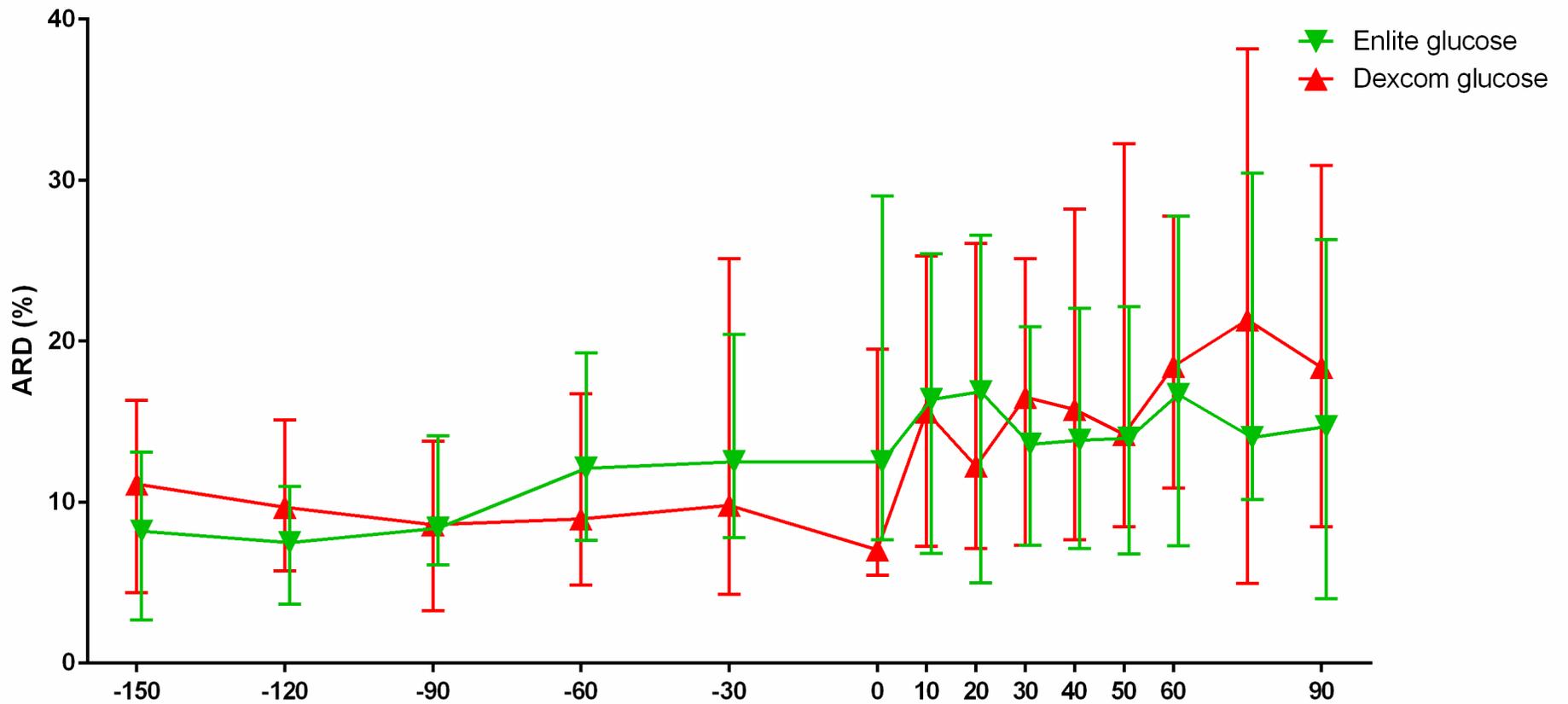


Figure S3. Rates of change of glucose during each type of exercise. The X-axis marks the timeline from the start of exercise in min (exercise 0-60 min and recovery 60-90 min). The plotted data is means of patients' calculations at each time point and SD (error bars).

A noter que les figures S4 à S9 sont présentées en Annexe I, comme il s'agit des graphiques individuels des patients comme exemples.

Rates of change of glucose values

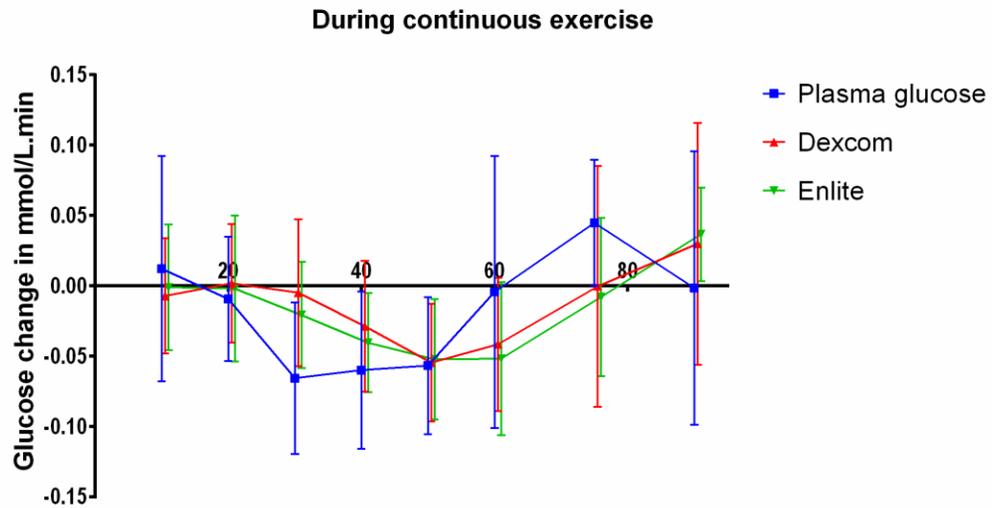
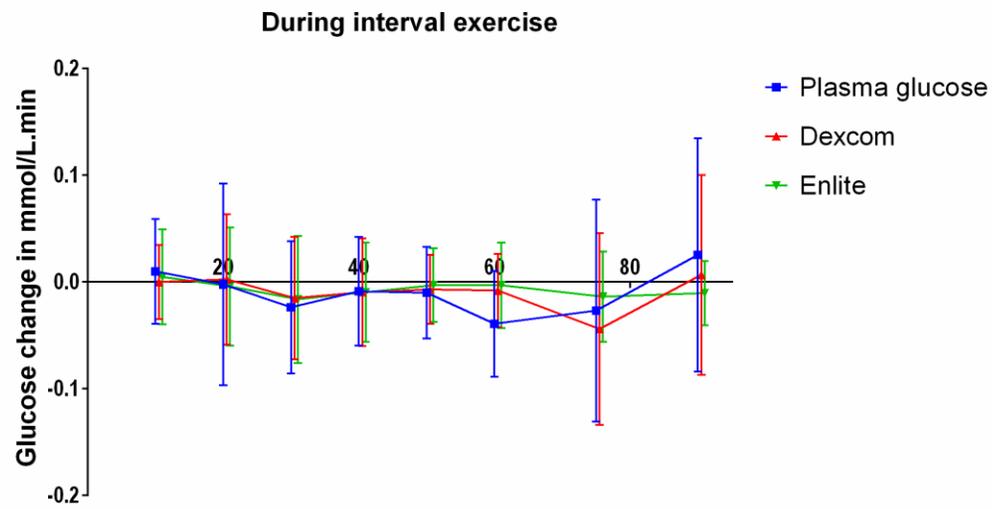


Figure S10. Example of individual data of a participant during continuous exercise. The dashed square represents the time of the exercise session.



CHAPITRE 7 : DISCUSSION

L'importance de l'activité physique est de plus en plus mise en évidence pour les patients atteints de DbT1 (112). Néanmoins, des patients restent sédentaires principalement à cause de la crainte de l'hypoglycémie dont les risques sont majorés par l'activité physique (10, 111, 112). Malgré les progrès dans les types d'insuline, les modalités d'administration de l'insuline, des outils de surveillance de la glycémie et des stratégies de contrôle proposées, l'hypoglycémie liée à l'activité physique demeure fréquente dans la prise en charge du DbT1 (24).

Le pancréas artificiel est une nouvelle technologie avec une capacité pour un meilleur contrôle de la glycémie tout en réduisant le risque d'hypoglycémie (69). Peu d'études ont exploré l'efficacité du pancréas artificiel spécifiquement durant l'activité physique et aucune n'a comparé les deux versions de simple et double-hormone. La complexité, les coûts additionnels et les possibles risques associés à l'ajout du glucagon impliquent de démontrer ses effets bénéfiques additionnels comparativement au contrôle obtenu avec un système à simple-hormone. En raison du risque hypoglycémique accru l'activité physique constitue une situation dans laquelle les bénéfices du glucagon devraient être mis en évidence. Dans ce contexte, le présent mémoire se voulait une étude de l'efficacité des deux versions du pancréas artificiel et aussi des limites d'une de ses composantes, le SSCG, durant l'activité physique chez les patients atteints de DbT1.

Les deux projets réalisés pendant cette maîtrise ont démontré :

- 1- Que les 2 versions du pancréas artificiel ont le potentiel d'assurer un bon contrôle glycémique pendant deux types d'exercice ayant des impacts différents sur le profile glycémique. Ce bon contrôle est plus évident avec la version double hormone puisque l'ajout du glucagon diminuait davantage le risque de l'hypoglycémie et maintenait

mieux la glycémie dans les valeurs cibles en comparaison au système à simple-hormone.

- 2- Que les SSCG les plus utilisés (Dexcom et Enlite), ont des bonnes performances et sont comparables au repos et pendant l'exercice. Cependant, la précision de chacun de ces SSCG diminuait durant l'exercice comparativement à la période de repos. Cette moindre performance pendant l'exercice doit être prise en compte par les patients et pour le développement du pancréas artificiel.

Projet 1.

Efficacité du pancréas artificiel pendant l'exercice.

Des études antérieures ont comparé le traitement par pompe à insuline conventionnelle au pancréas artificiel, soit à simple- ou double-hormone, pendant l'exercice (105, 123). Souvent l'exercice était précédé par une collation ou réalisé dans la période postprandiale et était d'une durée plus courte que 60 minutes, soit un ensemble de facteurs qui réduisent le risque d'hypoglycémie et qui diffèrent largement de notre étude. Une spécificité additionnelle importante de notre travail est la comparaison directe entre les 2 versions du pancréas artificiel. Une seule étude antérieure menée par le groupe de Montréal a directement rapporté des résultats liés à l'exercice tout en comparant les deux systèmes de pancréas artificiel à une pompe à insuline conventionnelle (étude à trois bras) Cette étude a inclus une session d'exercice en continu d'intensité modéré et d'une durée de 45 minutes. La session d'exercice était réalisée pendant la période postprandiale (diner) et précédée par la prise d'une collation glucidique (de 15 à 30 g de glucides). Dans ce contexte les événements hypoglycémiques étaient peu fréquents avec les deux systèmes de pancréas artificiel (7% et 14% respectivement avec simple et double hormone) par rapport à la pompe conventionnelle (38%) (21) .

Dans notre présente étude, l'exercice était d'une durée de 60 minutes, a été effectué à distance du dernier repas (en fin d'après-midi avant le dîner) et n'a pas été précédé par une collation glucidique. Dans ces conditions, nous nous attendions à des hypoglycémies plus fréquentes tel que décrit dans la section des analyses statistiques (section 5.1.3). Cependant,

dans ces conditions qui majorent le risque d'hypoglycémie, les systèmes de pancréas artificiel, ont tous les deux permis un meilleur contrôle de la glycémie par rapport à ce qui a été anticipé avec un avantage associé à l'ajout du glucagon; la fréquence des participants ayant au moins une hypoglycémie nécessitant un traitement (PG <3.3 mmol/l avec symptômes ou <3.0 mmol/l sans symptômes) était de 31,2% sous le système à simple-hormone (23.5% pour l'exercice en continu et 40% pour l'exercice par intervalles) et de 9% avec le système à double-hormone (11.7% pendant l'exercice en continu et 6.2 % pendant l'exercice par intervalles). Pour l'analyse regroupée qui combine les 2 types d'exercice, l'addition de glucagon a donc entraîné une réduction additionnelle des événements hypoglycémiques totaux nécessitant un traitement : 15 épisodes sous le système à simple-hormone vs. 3 épisodes avec le double-hormone. De plus, les trois événements hypoglycémiques qui ont eu lieu sous le pancréas artificiel à double-hormone étaient probablement dus à l'inexactitude du SSCG aux moments de ces événements plutôt qu'aux recommandations de l'algorithme. Le SSCG a surestimé le glucose plasmatique par une moyenne de 1,1 (SD 0,8) mmol/l pour Les 15 événements hypoglycémiques avec le contrôle par simple-hormone comparativement à 3,1 (SD 2.1) mmol/l avec le pancréas artificiel à double-hormone (5,5, 2,2 et 1,6 mmol/l pour les trois épisodes individuels). Ce type d'événements devrait être moins fréquent ou éliminé à l'avenir avec des SSCG plus performants et plus précis.

Outre la diminution des épisodes d'hypoglycémie, le système à double-hormone a aussi démontré un meilleur contrôle glycémique; le temps passé en dessous de 4 mmol/L et celui passé dans les valeurs glycémiques cibles (4-10 mmol/l) ont été majorés de 20% grâce à l'addition du glucagon. En effet, comme les quantités d'insuline administrée étaient comparables entre les deux systèmes de pancréas artificiel, l'amélioration du contrôle de la glycémie observée avec le système de pancréas artificiel à double-hormone est attribuable directement à l'addition de glucagon. Grâce à cette moindre fréquence d'hypoglycémie la version double hormone a aussi permis de réduire le nombre de prises de glucides comparativement à la version simple hormones (figures 2 et 3 de l'article du projet 1 ; pages 77 et 78). Puisque d'une part la peur de l'hypoglycémie constitue la principale barrière pour la pratique de l'exercice (10) et que d'autre part, de nombreux patients veulent minimiser la prise

de collations pour prévenir et traiter les épisodes d'hypoglycémie (représentant souvent 10% de l'apport calorique et pouvant contribuer à la prise de poids) (11, 51), les améliorations observées avec la version double hormone du pancréas artificiel sont probablement cliniquement significatives.

Cependant, pour justifier l'utilisation du glucagon dans le développement du pancréas artificiel, il est important de faire cette addition de façon sécuritaire. Notre étude apporte quelques éléments de réponse sur cet aspect. L'atteinte de concentrations physiologiques plus que pharmacologiques constitue un des éléments qui suggère une plus grande sécurité. Alors que la concentration moyenne des taux de glucagon plasmatique n'a pas augmentée en réponse à l'exercice lors des visites de pancréas artificiel à simple-hormone nous observons que pour les visites avec le pancréas artificiel à double hormone la concentration moyenne a augmenté de 2.5 fois. Chez les individus sains non diabétiques, la concentration moyenne de taux de glucagon augmente de 1.4 à 2 fois pour des exercices comparables à ceux qui ont été réalisés dans notre étude (40% VO₂peak pendant 60 min et 50% VO₂peak pendant 75 minutes respectivement) (124, 125). Ainsi, l'algorithme du pancréas artificiel à double-hormone que nous utilisons contribue à prévenir l'hypoglycémie lors de l'exercice grâce à une concentration moyenne de glucagon proche des niveaux physiologiques rapportés. Il existe bien sûr de multiples autres paramètres de sécurité à explorer dans des études à plus long terme (impact sur la fréquence cardiaque, sur les réserves en glycogène hépatiques, etc.), mais le fait que notre approche permet de réduire les hypoglycémies sans pour autant occasionner des concentrations de glucagon supra-physiologiques, est rassurant.

Les deux types d'exercice, en continu et par intervalles, ont été choisis à cause de leurs effets distincts sur la variabilité des taux de glucose et le risque d'hypoglycémie chez les patients atteints de DbT1 (115, 126). Les études disponibles rapportent un moindre déclin des taux de glucose avec l'exercice par intervalles qu'avec l'exercice en continu (115). Ce moindre déclin a été attribué à la production de glucose endogène accrue et l'utilisation musculaire atténuée du glucose durant l'exercice par intervalles (127). Dans notre étude, cette différence est reflétée par l'excès de glucagon (69% de plus) utilisé au cours de l'exercice en continu

comparativement à l'exercice par intervalles. Les deux versions du pancréas artificiel, ont été capables de gérer efficacement les effets métaboliques distincts de ces deux types d'exercice. Les patients DbT1 présentent un risque hypoglycémique pendant l'exercice mais aussi à distance en particulier lors de la nuit suivante, quand les patients sont à distance d'un repas, que les stocks de glycogènes doivent être reconstitués et que physiologiquement la sensibilité à l'action de l'insuline est accrue (7). Cette partie de notre étude n'est pas contrôlée comme l'a été la partie pendant l'exercice mais les données obtenues nous donnent tout de même des indications sur l'impact d'un contrôle optimisé des glycémies pendant l'exercice sur le risque d'hypoglycémie différée. A la suite des interventions à double hormone, un profil glycémique plus favorable a également été noté durant la nuit par rapport aux interventions à simple-hormone. Plus de temps a été passé dans les valeurs cibles et une moyenne de glucose plus basse a été observée après les interventions à double-hormone. Ces résultats pourraient en partie être expliqués par une plus grande consommation de glucides pour traiter les événements d'hypoglycémie lors du contrôle à simple-hormone. Cependant l'interprétation de ces données est limitée par le fait que cette partie du protocole a été menée sans surveillance et que notre méthodologie n'a pas permis de recueillir toutes les informations utiles comme les bolus d'insuline avant le dîner, les événements d'hypoglycémie durant la nuit et la consommation de collations le soir. A plus long terme les patients devraient bénéficier du pancréas artificiel jour et nuit ce qui devrait minimiser le risque d'hypoglycémie à distance de l'exercice. En plus, nos données (18, 20, 21) indiquent que cette technologie (y compris la version simple hormone) a une très grande efficacité pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne.

Projet 2.

La performance des SSCG Dexcom et Enlite.

La précision des SSCG est un atout majeur pour leur performance et un élément indispensable pour la sécurité des patients. La performance de ces SSCG est le plus souvent étudiée dans des conditions de repos qui sont très différentes de celles rencontrées par les patients dans des conditions de vie réelle. Pour évaluer la performance des deux SSCG, nous avons appliqué les

paramètres couramment utilisées par l'industrie et les groupes académiques (128). Dans notre étude, les valeurs ARD au repos étaient comparables aux données publiées pour le SSCG Dexcom (médiane / moyenne 13,3 / 13,8% vs 10 / 13,5% respectivement), mais meilleurs que les données publiées pour le SSCG Enlite (11,9 / 12,4% vs 14,5 / 17% respectivement) (129-132) . Une explication possible de cette meilleure performance du Enlite par rapport aux rapports publiés est l'absence de repas et une évaluation dans un environnement de recherche contrôlée sur une courte période de temps avec des calibrations adéquates. Au cours de l'exercice, les deux SSCG ont eu des résultats comparables, mais il est évident qu'ils sont tous les deux moins précis par rapport au repos. Un tel degré d'imprécision pendant l'exercice a des implications pour les soins. En effet dans ces conditions, il est fréquent que le SSCG surestime la glycémie de plus de 2.0 mmol/L, il est donc important que les patients et les professionnels de la santé soient avertis de cette possibilité, en tiennent compte et se basent plus sur les tendances que sur les valeurs absolues de glycémies (28). Dans notre étude, les SSCG Dexcom et Enlite avaient augmenté leurs ARD de 1,79% pour Dexcom et 2,16% pour Enlite. De plus, 25% de moins de paires de données avec Dexcom et 23% de moins avec Enlite satisfont les critères de l'ISO lors de l'exercice par rapport au repos; d'autres équipes ont rapporté des données comparables (28) et ont pu noter une amélioration très significative comparativement aux générations antérieures des SSCG (26).

Le fonctionnement des SSCG dépend de multiples facteurs et les algorithmes internes de calibration constituent un élément important (76). Pour l'algorithme de calibration, les SSCG reposent sur l'auto-surveillance de la glycémie capillaire pour obtenir une valeur de référence qui, par elle-même est limitée par les facteurs propres au glucomètre (précision, obtention d'une glycémie capillaire) et les erreurs humaines (goutte de sang trop petite, contaminants sur les mains, etc.) (133). Dans notre étude, la calibration a été réalisée simultanément sur les deux SSCG pendant une période de stabilité relative de glucose (avant les repas) pour minimiser l'inexactitude associée aux variations rapides de la glycémie qui majorent les discordances entre glycémies capillaires et glycémies sous-cutanées interstitielles. L'algorithme utilisé par les SSCG pour compenser le décalage entre les niveaux de glucose dans le sang et celui du fluide interstitiel est moins performant pendant un période de variation

rapide de la glycémie comme celle observée lors de l'exercice. D'autres facteurs peuvent aussi affecter la performance des SSCG lors de l'exercice tels que le débit de glucose sanguin sous-cutané, la température cutanée et le mouvement ; par exemple la performance de certains SSCG est réduite de 4% pour chaque augmentation d'un degré Celsius (134). Le mouvement pendant l'exercice peut aussi affecter la stabilité de position du SSCG majorant le risque de défaillance. Dans notre étude nous avons eu très peu de défaillance du signal des SSCG (2 avec Dexcom et 5 avec Enlite sur 433 lectures) et aucune dislocation (chute du SSCG) n'a été observée lors de l'exercice. Il convient de souligner que les SSCG ont été insérés dans l'abdomen pour la plupart des cas et dans le bas du dos pour quelques participants lors de l'exercice sur le vélo stationnaire. Ces 2 positions minimisent l'impact de l'exercice sur vélo stationnaire sur le mouvement et le risque de dislocation. Pour l'avenir, l'amélioration de la performance des SSCG devrait aussi se traduire par une meilleure précision pendant l'exercice afin de minimiser les dérives observées lors des variations rapides de la glycémie.

Forces et limites des projets :

Projet 1.

Cette étude a été spécifiquement conçue pour évaluer l'efficacité du pancréas artificiel durant l'exercice ce qui a été peu étudié jusqu'à maintenant. Également, elle compare directement ses deux versions proposées (insuline et insuline combinée avec le glucagon) pendant deux types distincts d'exercice avec une randomisation en chassé-croisé éliminant les facteurs confondants de variations inter-patients. Cependant, cette étude a ses limitations. Comme elle a été menée dans un environnement bien contrôlé, les résultats devraient être éventuellement répliqués dans des conditions de vie libre. D'autres scénarios devraient aussi être abordés par les prochaines études tels que la consommation de glucides avant l'exercice, des périodes d'activité physique plus prolongée ou de plus forte intensité, ne pas annoncer ces épisodes à l'algorithme, de l'exercice matinale ou tôt après les repas, d'autres formes d'exercice, etc... ceci servira à identifier les conditions dans lesquelles l'addition du glucagon a un impact significatif pour réduire le risque d'hypoglycémies induites par l'exercice. Il existe aussi un risque d'hypoglycémie à distance de l'exercice par exemple la nuit suivante mais

l'information sur l'apport alimentaire et la correction des hypoglycémies à la suite de l'exercice n'a pas été recueillie. Mettre à l'aveugle les patients quant au type des interventions était difficile dans cette étude, mais le fait de ne pas avoir procédé en double aveugle est peu susceptible d'avoir modifié les résultats. Toutefois, Les participants ont été masqués pour les résultats des lectures des capteurs et les débits hormonaux des pompes pour toutes les visites d'intervention. Enfin, un système de pancréas artificiel à commande manuelle a été utilisé nécessitant des essais futurs avec le système automatisé (en cours d'évaluation par Santé Canada), mais l'approche manuelle contourne les problèmes potentiels liés à la connectivité.

Projet 2.

Une des principales forces de cette étude réside dans la comparaison directe de la précision des SSCG largement utilisés pendant des périodes de repos et d'activité physique. Peu d'études se sont intéressées à une telle question. Cette force s'ajoute au choix du glucose plasmatique comme référence contrairement aux études qui comptaient uniquement sur la glycémie capillaire (135, 136). Les étalonnages simultanés des deux capteurs basés sur la même valeur capillaire sont importants pour refléter l'expérience de calibration avec ces capteurs dans la vie réelle. L'étude a été réalisée dans un environnement de recherche bien contrôlé et des conditions de repas et d'exercice standardisés. Les patients ont été invités à insérer les capteurs au moins 24 heures avant les interventions afin de minimiser les biais induits par la moindre validité des mesures juste après une insertion. Toutefois, cette étude était limitée par la courte durée durant laquelle on comparait les capteurs et l'évaluation aux jours 2 à 3 de leur vie (durée de vie étant de 7 jours). L'étude incluait seulement des adultes mais de nombreux rapports ont démontré des performances similaires des capteurs à travers différents âges avec un peu plus de précision chez les adultes par rapport aux adolescents avec certains types de capteurs (137). Un autre inconvénient pourrait être lié au bon contrôle de la glycémie associé à l'utilisation du pancréas artificiel qui peut avoir limité l'ampleur des fluctuations glycémiques qui sont fréquemment observées lors de l'exercice ; En effet 90% des paires de données (221 de 245) au cours de l'exercice étaient dans la fourchette des valeurs glycémiques cibles soit 4 à 10 mmol/l. L'incidence des taux de glucose extrêmes et des variations plus souvent observées

au cours de l'exercice chez les patients sous traitement conventionnel était donc minimisée dans cette étude (10). Le remplacement et le retrait du marché de l'ancienne génération du SSCG Enlite par la version améliorée (Enlite enhanced) était hors notre contrôle. Par conséquent, nous reconnaissons que l'hypothèse de l'interchangeabilité entre les deux générations des SSCG Enlite est une limitation éventuelle mais inévitable dans cette étude.

CHAPITRE 8 : IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Les fluctuations de la glycémie au cours de l'activité physique restent difficiles à gérer pour les patients atteints de DbT1 et notre groupe a démontré que le risque d'hypoglycémie constitue la principale barrière pour la pratique de l'activité physique (10). Cette glycémie est influencée par plusieurs facteurs tels que le moment de la journée, la durée et l'intensité de l'exercice, mais aussi la condition physique du sujet et le type de traitement par insuline (figure 15, section 3.2) (7, 138). Les stratégies proposées à date pour éviter l'hypoglycémie induite par l'exercice sont utiles mais complexes à mettre en place et ne sont surtout pas suffisantes pour prévenir le risque d'hypoglycémie. Les patients atteints de DbT1 doivent planifier à l'avance l'activité physique pour ajuster leurs injections d'insuline (bolus et ou insuline de base). Malgré cette planification, il est fréquent que les patients soient obligés de consommer des glucides pour prévenir ou traiter un épisode d'hypoglycémie ce qui peut conduire à un apport calorique excessif et augmenter le risque d'hyperglycémie (25). Les patients DbT1 sont donc confrontés à de nombreux obstacles et pratiquent l'activité physique beaucoup plus rarement que ce qui est recommandé même avec les bénéfices de l'exercice établis (5, 6). Le pancréas artificiel constitue une avancée thérapeutique majeure ; ainsi une version automatisée du pancréas artificiel pourrait améliorer la gestion du diabète (moins d'hyperglycémies), la rendre plus sûre (moins d'hypoglycémies) et la simplifier largement grâce aux ajustements automatiques. Nous avons exploré la capacité des deux versions du pancréas artificiel, simple et double hormone, pour contrôler la glycémie pendant deux types d'exercices et démontré que l'approche du pancréas artificiel permet un bon contrôle glycémique avec une réduction significative du risque d'hypoglycémie en cas d'ajout du glucagon. De plus, nous avons exploré les limites de la fiabilité de deux SSCG pendant l'exercice et illustré la réduction de la fiabilité pendant cette période.

Pour ce mémoire, 1) l'exercice n'a pas été précédé par une consommation de glucides évitant des calories additionnelles et un risque potentiel d'hyperglycémie, 2) l'exercice a été annoncée à l'algorithme du pancréas artificiel vingt minutes avant le début de la session, ce qui reste

pratique pour les patients (limitant le besoin de planification préalable) et 3) bien que les SSCG soient moins fiables pendant l'exercice, l'algorithme du pancréas artificiel a toujours suivi les valeurs du SSCG et a permis d'obtenir un bon équilibre glycémique, ce qui est rassurant pour les études ambulatoires automatisées qui sont sur le point de débiter. Les prochaines études dans le domaine du pancréas artificiel et de l'exercice devraient étudier des différentes conditions comme un exercice non-annoncé, des temps différents de la journée (plus ou moins proches d'un repas), des exercices plus prolongés, à plus haute intensité, de nature différente comme l'entraînement en résistance ou la combinaison avec des collations. Dans cette étude, l'addition de glucagon a diminué non seulement le risque d'hypoglycémie, mais a amélioré aussi le temps total passé dans les valeurs cibles. En conséquence, dans les futures études ambulatoires avec la version automatisée, il sera pertinent d'évaluer l'impact du pancréas artificiel et plus spécifiquement la version à double-hormone sur le changement de l'attitude et la pratique de l'exercice par les patients DbT1 et les possibles conséquences bénéfiques pour le profil cardiométabolique et le bien-être. Toutefois, ces études ambulatoires de plus longue durée devront aussi examiner les effets secondaires potentiels et la sécurité d'une utilisation à long terme du glucagon dans le pancréas artificiel. Des formulations plus stables du glucagon et des pompes de perfusion à deux chambres pour l'insuline et le glucagon faciliteront aussi l'utilisation du système à double-hormone.

Ce mémoire met aussi en évidence la bonne performance de deux systèmes de surveillance en continue du glucose même si celle-ci est réduite pendant l'exercice. Ces données appuient une utilisation plus vaste de cet outil dans la surveillance de la glycémie. Cependant, les patients et les professionnels de la santé doivent être conscients de la diminution de la précision de ces SSCG pendant l'exercice. Ils sont donc encouragés à observer non seulement les valeurs absolues affichées par leurs SSCG lors de l'exercice, mais aussi la tendance de ces changements pour anticiper les épisodes d'hypoglycémie. Les SSCG ont la capacité pour diminuer la quantité de temps passé à l'hypoglycémie, en particulier lorsqu'ils sont intégrés dans le pancréas artificiel (20, 21, 128). Notre étude illustre la nécessité d'améliorer davantage la performance des SSCG durant l'exercice et le besoin de tester les nouvelles générations dans ce contexte.

CONCLUSION

L'efficacité du pancréas artificiel et particulièrement la version à double hormone avec l'addition du glucagon a permis de réduire le risque d'hypoglycémie pendant deux types d'activités physiques ayant des impacts distinct sur la glycémie, chez les patients atteints de DbT1. L'activité physique a été annoncée à l'algorithme du pancréas artificiel seulement 20 minutes avant le début de la session et sans consommation d'une collation, deux aspects qui peuvent faciliter la pratique de l'exercice pour les patients. Ce mémoire a également prouvé une performance comparable des deux systèmes de surveillance continue du glucose utilisés par les patients. Cependant, la diminution de leur précision observée durant l'exercice devrait stimuler la recherche pour améliorer la performance de l'algorithme de ces SSCG de glycémie pendant l'activité physique. Le SSCG est un outil de grande importance pour les soins et constitue une composante essentielle du pancréas artificiel qui promet de révolutionner le traitement du DbT1.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986;314(21):1360-8.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S31-4.
3. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
4. Miller KM, Xing D, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Beck RW. Challenges and future directions of the T1D Exchange Clinic Network and registry. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(4):963-9.
5. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012;55(3):542-51.
6. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2013;56(1):82-91.
7. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):963-8.
8. Taleb N, Rabasa-Lhoret R. Can somatostatin antagonism prevent hypoglycaemia during exercise in type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2016;59(8):1632-5.
9. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dube MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab*. 2012;38(2):164-70.
10. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
11. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes*. 2014;38(1):62-9.
12. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):444-51.
13. Badescu SV, Tataru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zagrean AM, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120-5.
14. Trief PM, Xing D, Foster NC, Maahs DM, Kittelsrud JM, Olson BA, et al. Depression in adults in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1563-72.
15. Mutlu EK, Mutlu C, Taskiran H, Ozgen IT. Association of physical activity level with depression, anxiety, and quality of life in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1273-8.

16. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(7):385-95.
17. Bakhtiani PA, Zhao LM, El Youssef J, Castle JR, Ward WK. A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(12):1065-70.
18. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, Lovblom LE, Rakheja R, Messier V, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):214-23.
19. Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2016;42(1):47-54.
20. Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, Messier V, Dallaire M, Ladouceur M, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(8):595-604.
21. Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):17-26.
22. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V, et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ*. 2013;185(4):297-305.
23. Siafarikas A, Johnston RJ, Bulsara MK, O'Leary P, Jones TW, Davis EA. Early loss of the glucagon response to hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1757-62.
24. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Compr Physiol*. 2013;3(3):1309-36.
25. Yardley JE, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2015;28(1):32-8.
26. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1603-9.
27. DeSalvo D, Buckingham B. Continuous glucose monitoring: current use and future directions. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):657-62.
28. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Nodale M, Wilinska ME, et al. Accuracy of continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes pregnancy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(3):223-9.
29. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. *Can J Diabetes*. 2013;37(4):269-76.
30. Kiess W, Gorski T, Penke M, Klamt S, Kapellen TM. Diabetes mellitus in children and adolescents - a global epidemic which has become neglected. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3-4):247-50.

31. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37, Supplement 1:S8-S11.
32. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
33. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26(1):226-9.
34. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S94-8.
35. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM, American Diabetes A. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S78-9.
36. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292(20):2495-9.
37. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
38. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
39. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002;48(12):2270-88.
40. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:9-19.
41. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99-111.
42. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631-42.
43. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1378-83.
44. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):412-20.
45. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S56-60.
46. Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1085):152-64.
47. Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa (ON)2015.

48. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD005103.
49. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med.* 2006;23(2):141-7.
50. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S69-71.
51. Savard V, Gingras V, Leroux C, Bertrand A, Desjardins K, Mircescu H, et al. Treatment of Hypoglycemia in Adult Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Can J Diabetes.* 2016;40(4):318-23.
52. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):795-800.
53. Group UKHS. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-7.
54. Cooperberg BA, Cryer PE. Beta-cell-mediated signaling predominates over direct alpha-cell signaling in the regulation of glucagon secretion in humans. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2275-80.
55. Burcelin R, Knauf C, Cani PD. Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34 Suppl 2:S49-55.
56. Leclair E, Liggins RT, Peckett AJ, Teich T, Coy DH, Vranic M, et al. Glucagon responses to exercise-induced hypoglycaemia are improved by somatostatin receptor type 2 antagonism in a rat model of diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(8):1724-31.
57. Karimian N, Qin T, Liang T, Osundiji M, Huang Y, Teich T, et al. Somatostatin receptor type 2 antagonism improves glucagon counterregulation in biobreeding diabetic rats. *Diabetes.* 2013;62(8):2968-77.
58. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(4):362-72.
59. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(4):501-4.
60. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med.* 1993;329(12):834-9.
61. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):87-92.
62. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1897-901.
63. Gimenez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Pare C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(1):198-203.

64. Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang JD, Li CY. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1571-8.
65. Asvold BO, Sand T, Hestad KA, Bjorgaas MR. Quantitative EEG in type 1 diabetic adults with childhood exposure to severe hypoglycaemia: a 16 year follow-up study. *Diabetologia*. 2011;54(9):2404-8.
66. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
67. Elliott J. Development of an artificial pancreas: the race is on. *JAMA*. 1979;241(3):223-5.
68. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*. 2011;60(11):2672-82.
69. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-805.
70. Ruan Y, Thabit H, Leelarathna L, Hartnell S, Willinska ME, Dellweg S, et al. Variability of Insulin Requirements Over 12 Weeks of Closed-Loop Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):830-2.
71. Cobelli C, Man CD, Pedersen MG, Bertoldo A, Toffolo G. Advancing our understanding of the glucose system via modeling: a perspective. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(5):1577-92.
72. Bothe MK, Dickens L, Reichel K, Tellmann A, Ellger B, Westphal M, et al. The use of reinforcement learning algorithms to meet the challenges of an artificial pancreas. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(5):661-73.
73. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Berard LD, Blumer I, Houlden R, Miller D, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S35-9.
74. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-9.
75. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors (Basel)*. 2010;10(5):4558-76.
76. Bequette BW. Continuous glucose monitoring: real-time algorithms for calibration, filtering, and alarms. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(2):404-18.
77. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18 Suppl 2:S23-213.
78. Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(7):507-15.
79. Garg SK, Voelmler MK, Gottlieb P. Feasibility of 10-day use of a continuous glucose-monitoring system in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(3):436-8.
80. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):668-75.

81. 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*. 2015;38(6):971-8.
82. Unger RH. Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes*. 1971;20(12):834-8.
83. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):734-55.
84. Haidar A, Smaoui MR, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The role of glucagon in the artificial pancreas. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):476-9.
85. Authier F, Desbuquois B. Glucagon receptors. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(12):1880-99.
86. Taborsky GJ, Jr. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(6):1338-44.
87. Schade DS, Woodside W, Eaton RP. The role of glucagon in the regulation of plasma lipids. *Metabolism*. 1979;28(8):874-86.
88. Jensen MD, Heiling VJ, Miles JM. Effects of glucagon on free fatty acid metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):308-15.
89. Imbruce R, Goldfeder A, Maguire W, Briscoe W, Nair S. The effect of glucagon on airway resistance. *J Clin Pharmacol*. 1975;15(10):680-4.
90. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med*. 1968;279(1):12-7.
91. Diamond G, Forrester J, Danzig R, Parmley WW, Swan HJ. Haemodynamic effects of glucagon during acute myocardial infarction with left ventricular failure in man. *Br Heart J*. 1971;33(2):290-5.
92. Parving HH, Noer J, Kehlet H, Mogensen CE, Svendsen PA, Heding L. The effect of short-term glucagon infusion on kidney function in normal man. *Diabetologia*. 1977;13(4):323-5.
93. Pettit GW, Vick RL, Kastello MD. The contribution of renal and extrarenal mechanisms to hypokalemia induced by glucagon. *Eur J Pharmacol*. 1977;41(4):437-41.
94. Heppner KM, Habegger KM, Day J, Pfluger PT, Perez-Tilve D, Ward B, et al. Glucagon regulation of energy metabolism. *Physiol Behav*. 2010;100(5):545-8.
95. Penick SB, Hinkle LE, Jr. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon. *N Engl J Med*. 1961;264:893-7.
96. Schulman JL, Carleton JL, Whitney G, Whitehorn JC. Effect of glucagon on food intake and body weight in man. *J Appl Physiol*. 1957;11(3):419-21.
97. Leong KS, Walker AB, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane IA. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):463-8.
98. Ranganath L, Schaper F, Gama R, Morgan L. Mechanism of glucagon-induced nausea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(2):260-1.
99. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Selcuklu A, Kelestimur F. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):45-52.
100. Miller RE, Chernish SM, Brunelle RL. Gastrointestinal radiography with glucagon. *Gastrointest Radiol*. 1979;4(1):1-10.

101. Pohl R, Li M, Krasner A, De Souza E. Development of stable liquid glucagon formulations for use in artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):8-16.
102. Onoue S, Ohshima K, Debari K, Koh K, Shioda S, Iwasa S, et al. Mishandling of the therapeutic peptide glucagon generates cytotoxic amyloidogenic fibrils. *Pharm Res.* 2004;21(7):1274-83.
103. Bakhtiani PA, Caputo N, Castle JR, El Youssef J, Carroll JM, David LL, et al. A novel, stable, aqueous glucagon formulation using ferulic acid as an excipient. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):17-23.
104. Caputo N, Jackson MA, Castle JR, El Youssef J, Bakhtiani PA, Bergstrom CP, et al. Biochemical stabilization of glucagon at alkaline pH. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(11):747-58.
105. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2129-40.
106. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):939-47.
107. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(4):313-25.
108. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S40-4.
109. Pencek RR, James FD, Lacy DB, Jabbour K, Williams PE, Fueger PT, et al. Exercise-induced changes in insulin and glucagon are not required for enhanced hepatic glucose uptake after exercise but influence the fate of glucose within the liver. *Diabetes.* 2004;53(12):3041-7.
110. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013;93(3):993-1017.
111. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewire? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):609-18.
112. Riddell MC, Sigal RJ. Physical activity, exercise and diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37(6):359-60.
113. Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(6):1217-26.
114. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(3):537-42.
115. Yardley J, Mollard R, MacIntosh A, MacMillan F, Wicklow B, Berard L, et al. Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37(6):427-32.
116. Diabetes Research in Children Network Study G, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during

- exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-4.
117. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001;24(4):625-30.
118. Riddell MC, Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr*. 1999;9(1):24-34.
119. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000085.
120. Bally L, Zueger T, Pasi N, Carlos C, Paganini D, Stettler C. Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;112:1-5.
121. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care*. 2015;38(10):e158-9.
122. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes Technol Ther*. 2016.
123. Luijck YM, DeVries JH, Zwinderman K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, et al. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3882-7.
124. Hinshaw L, Mallad A, Dalla Man C, Basu R, Cobelli C, Carter RE, et al. Glucagon sensitivity and clearance in type 1 diabetes: insights from in vivo and in silico experiments. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(5):E474-86.
125. Redmon JB, Kubo SH, Robertson RP. Glucose, insulin, and glucagon levels during exercise in pancreas transplant recipients. *Diabetes Care*. 1995;18(4):457-62.
126. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1289-94.
127. Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E865-70.
128. Vashist SK. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2013;3(4):385-412.
129. Calhoun P, Lum J, Beck RW, Kollman C. Performance comparison of the medtronic sof-sensor and enlite glucose sensors in inpatient studies of individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):758-61.
130. Christiansen M, Bailey T, Watkins E, Liljenquist D, Price D, Nakamura K, et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and

- reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(10):881-8.
131. Kropff J, Bruttomesso D, Doll W, Farret A, Galasso S, Luijf YM, et al. Accuracy of two continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison under clinical research centre and daily life conditions. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):343-9.
132. Nakamura K, Balo A. The Accuracy and Efficacy of the Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):1021-6.
133. Diabetes Research In Children Network Study G, Buckingham BA, Kollman C, Beck R, Kalajian A, Fiallo-Scharer R, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(3):318-25.
134. Ricci F, Caprio F, Poscia A, Valgimigli F, Messeri D, Lepori E, et al. Toward continuous glucose monitoring with planar modified biosensors and microdialysis. Study of temperature, oxygen dependence and in vivo experiment. *Biosens Bioelectron.* 2007;22(9-10):2032-9.
135. Matuleviciene V, Joseph JI, Andelin M, Hirsch IB, Attvall S, Pivodic A, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the Dexcom G4 sensor (Dexcom G4 system) and Enlite sensor (guardian REAL-time system) tested simultaneously in ambulatory patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(11):759-67.
136. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(6):627-35.
137. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM, Russell SJ. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(4):699-708.
138. Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk.* 1995;2(4):303-9.

ANNEXE I: Figures supplémentaires S4 à S9 de l'article 2.

Figure S4. Absolute relative differences of the glucose sensors over the course of the interventions. The plotted data is medians of patients' calculations at each time point and IQR (error bars).

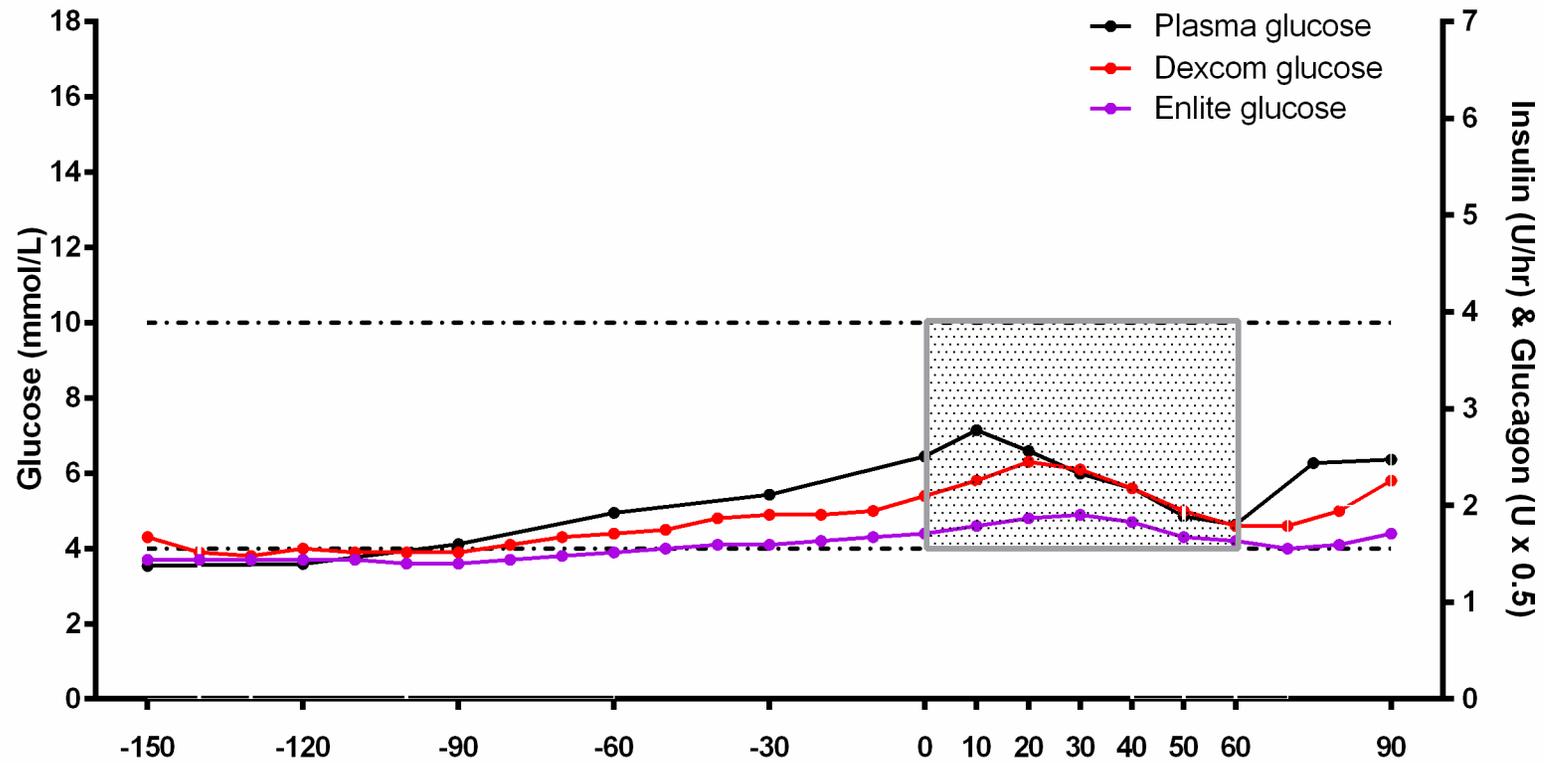


Figure S5. Example of individual data of a participant during continuous exercise. The dashed square represents the time of the exercise session.

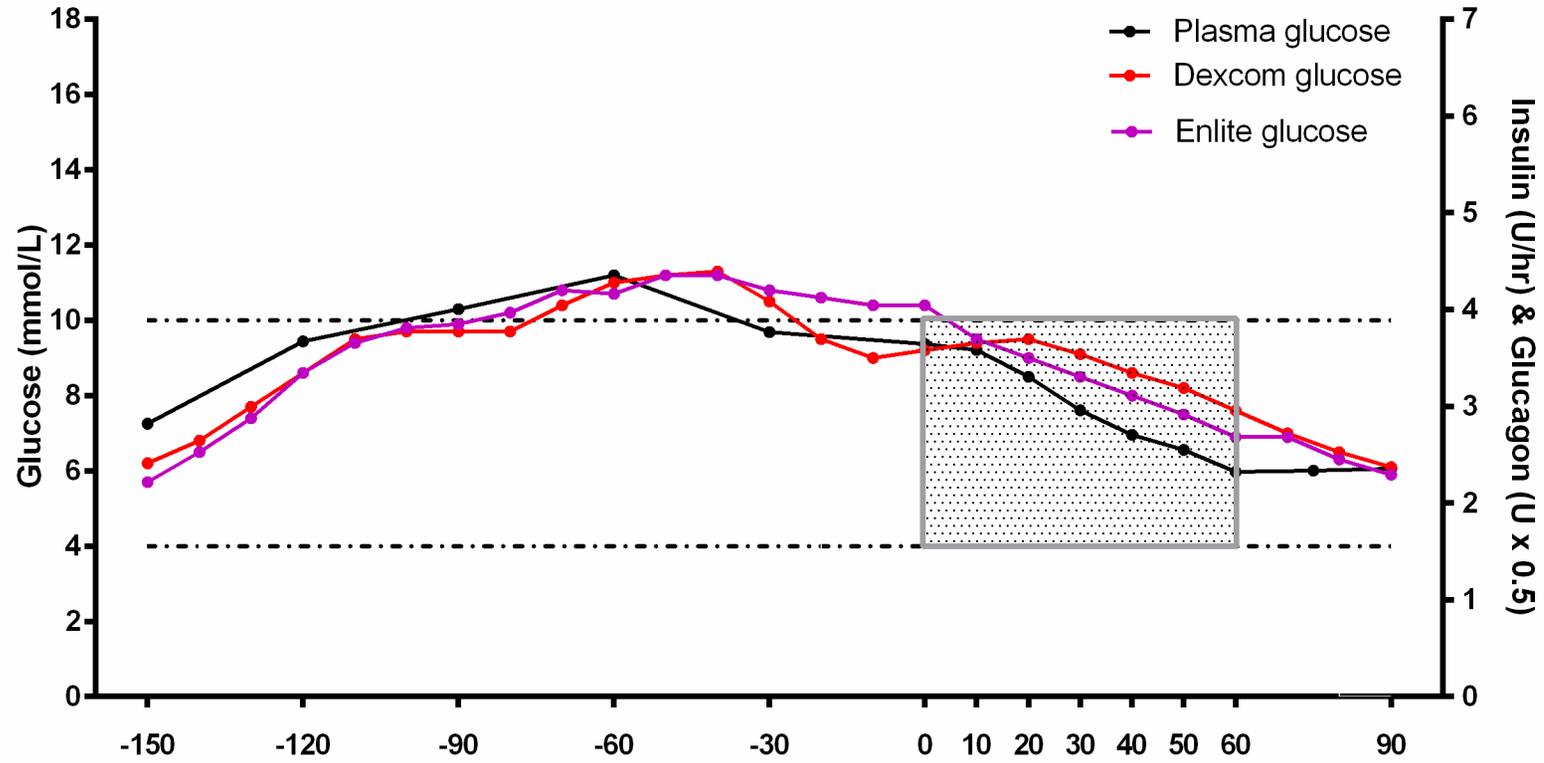


Figure S6. Example of individual data of a participant during interval exercise. The dashed square represents the time of the exercise session

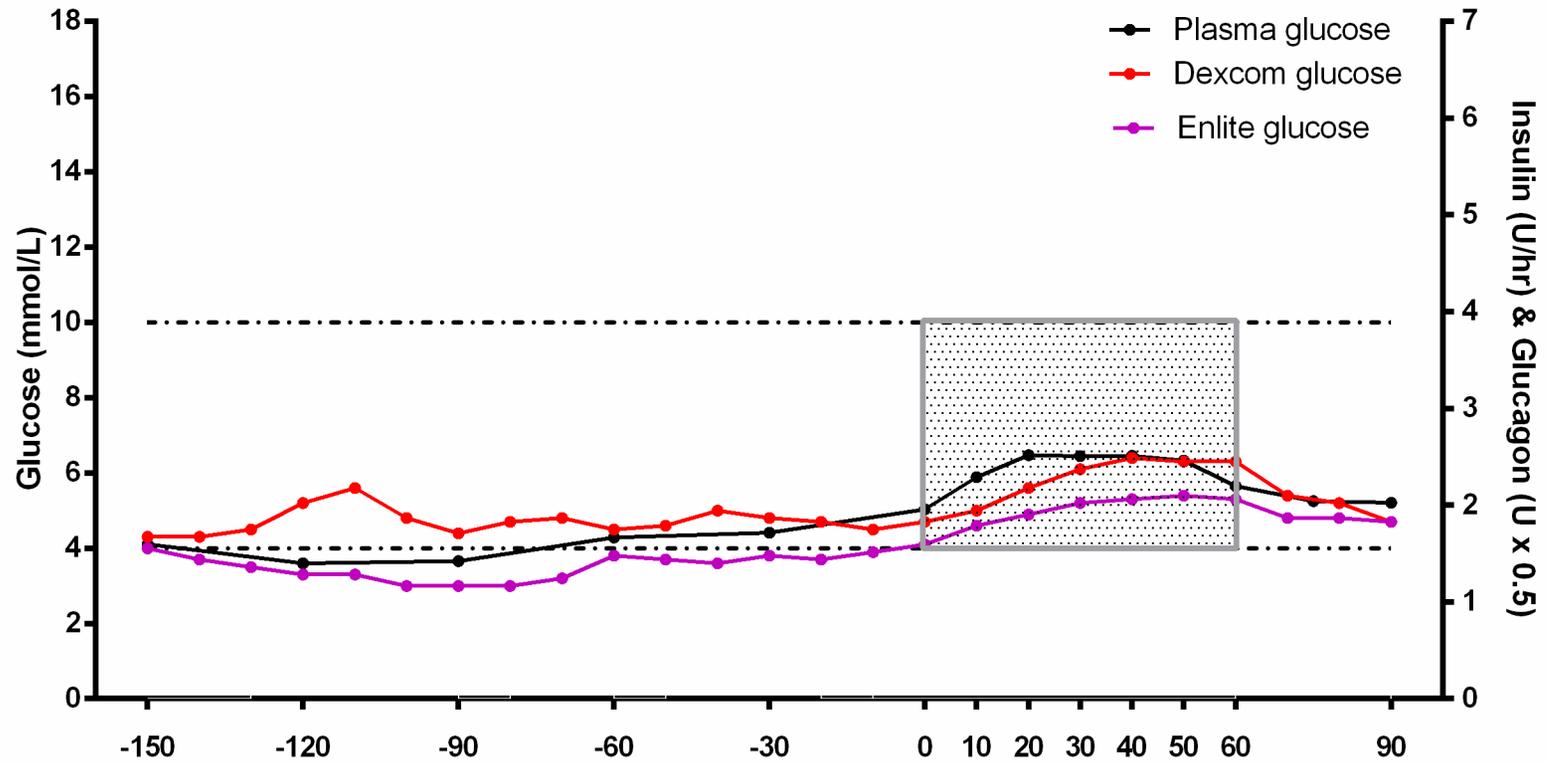


Figure S7. Example of individual data of a participant during interval exercise. The dashed square represents the time of the exercise session

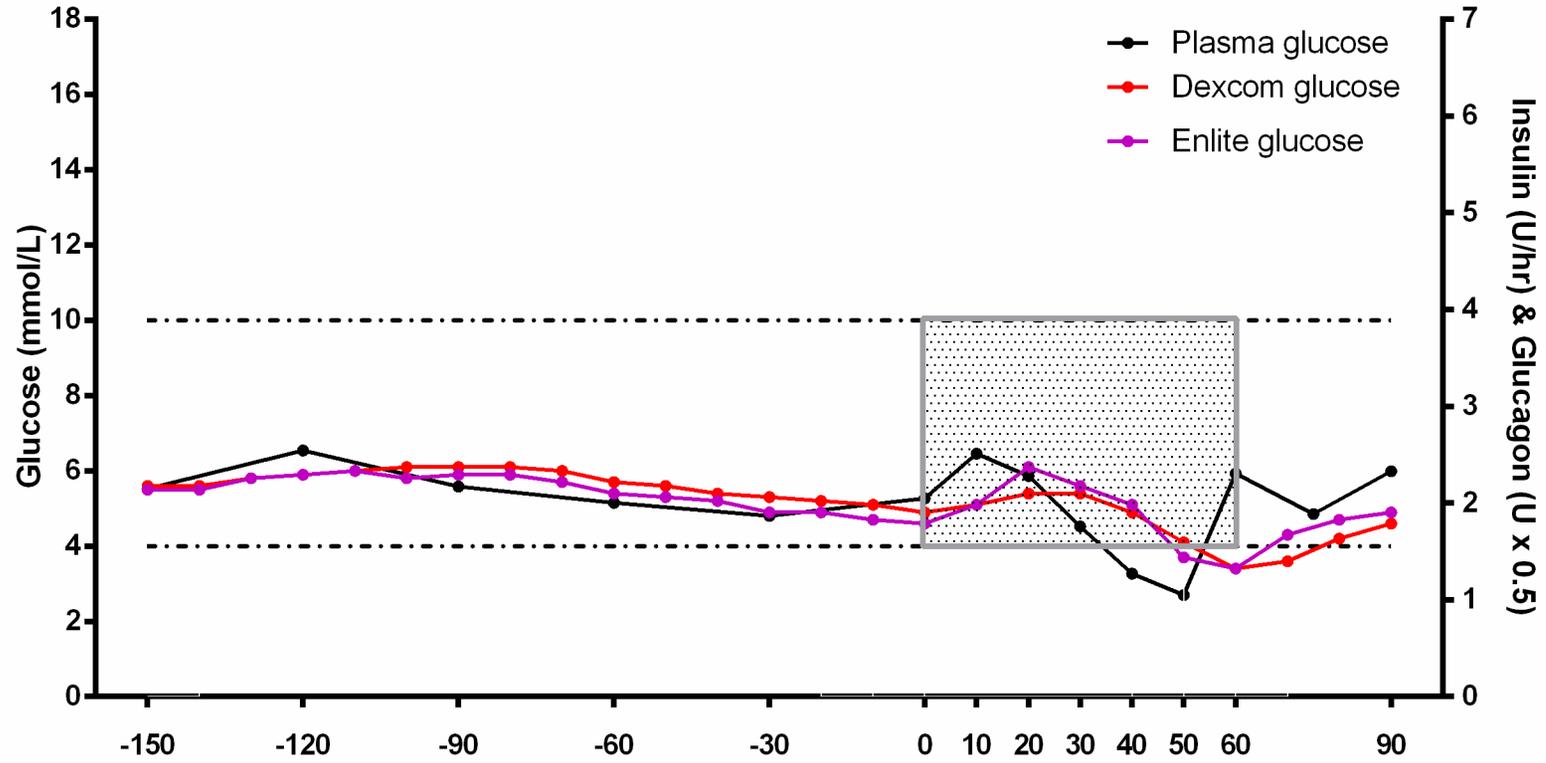


Figure S8. Example of individual data of a participant during continuous exercise. The dashed square represents the time of the exercise session.

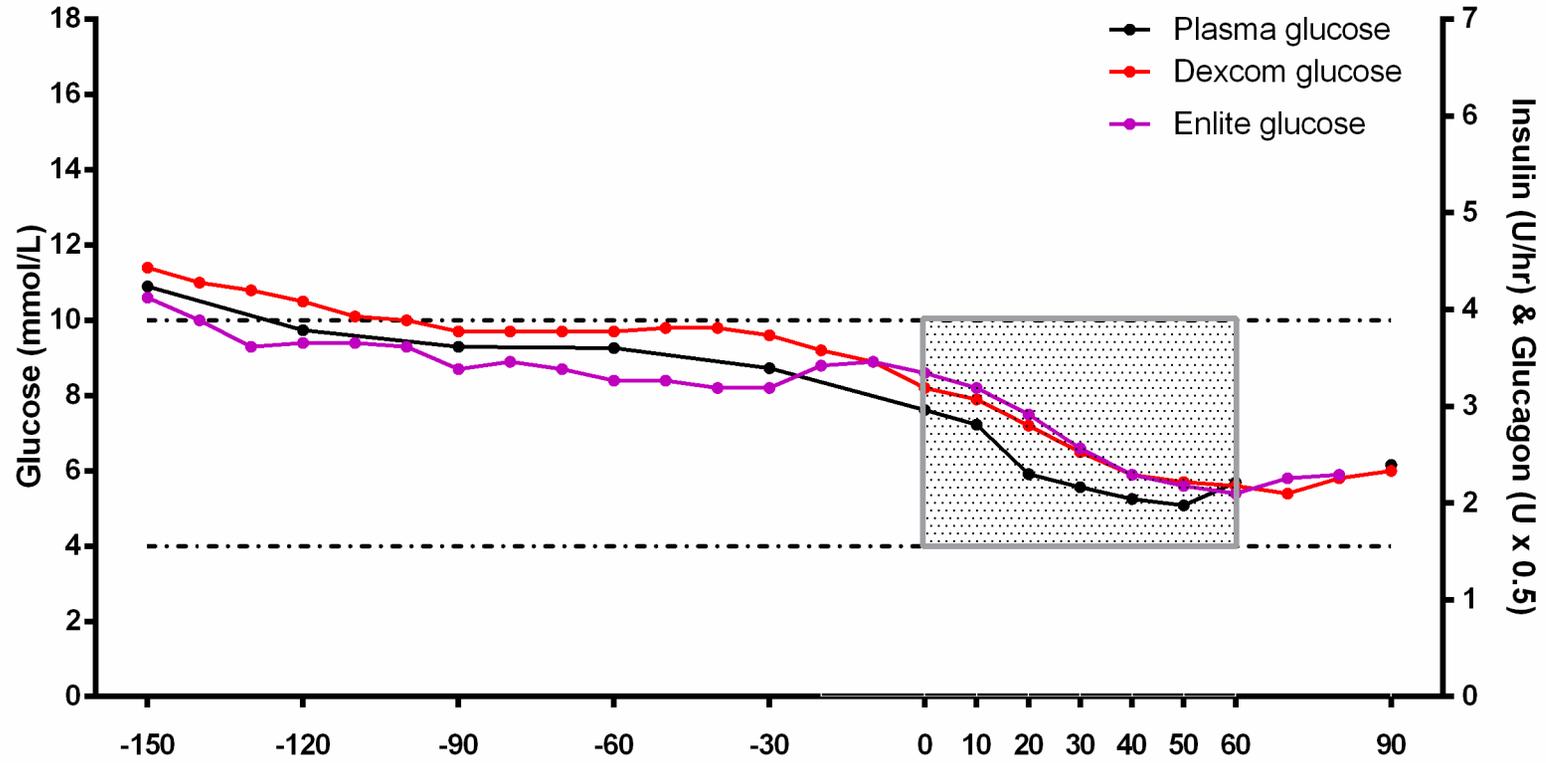


Figure S9. Example of individual data of a participant during interval exercise. The dashed square represents the time of the exercise session

