

Université de Montréal

**Gestion de Diabète Insulino-traité et Hypoglycémie : Rôle de la
Technologie et Révision des Recommandations de Traitement**

Par

Nadine Taleb

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention de grade de Philosophiae Doctor, (Ph.D.)
en Sciences Biomédicales, Médecine Expérimentale

Novembre 2020

©Nadine Taleb, 2020

Université de Montréal

Cette thèse intitulée

**Gestion de Diabète Insulino-traité et Hypoglycémie :
Rôle de la Technologie et Révision des Recommandations de Traitement**

Présentée par

Nadine Taleb

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Dr Ronald Comtois

Président-rapporteur

Rémi Rabasa-Lhoret

Directeur de recherche

Dr Michael Tsoukas

Membre du jury

Dre Jane Yardley

Examineur externe

Dr Marc Prentki

Représentant du Doyen de la Faculté de Médecin

Résumé

Vivre avec une maladie chronique a des implications multiples sur une personne atteinte et ses proches. Ces implications sont majeures en cas de diabète insulino-traité comme le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 avancé (DT2). Bien qu'un contrôle glycémique optimal soit indispensable pour prévenir et ralentir les complications micro-vasculaires chroniques, l'atteinte d'un tel objectif avec l'intensification de l'insulinothérapie se heurte à un risque important d'hypoglycémie. Les progrès technologiques : pompes à insuline, systèmes de surveillance de la glycémie interstitielle en continu (SSGC) et couplage de ces dispositifs avec un algorithme dans les systèmes de pancréas artificiel (PA) mono-hormonal avec insuline seule, ou bi-hormonal avec ajout de glucagon permettent de plus en plus de rendre le traitement plus simple (automatisation), plus efficace (moins d'hyperglycémies) et plus sûr (moins d'hypoglycémies). Cependant ces technologies apportent de nouveaux défis que nous avons explorés. À travers les projets de cette thèse :

1) Nous avons exploré la gestion de diabète avec le recours à la technologie de point de vue des utilisateurs actuels pour les pompes et les utilisateurs potentiels futurs pour les systèmes PA. Nos questionnaires ont mis l'accent sur l'enthousiasme des patients pour l'adoption de ces technologies et la perception positive de leur rôle dans le contrôle glycémique et la réduction de la glycémie; toutefois, plusieurs problèmes techniques ont été rapportés avec les pompes (nécessitant une amélioration de la technologie, un meilleur recensement ou une meilleure évaluation des effets indésirables) et une préférence d'être capable au besoin d'ignorer les recommandations du PA. **2)**

Nous avons testé pour la première fois le système PA développé à Montréal pour les patients vivant avec un DT2 insulino-traité et démontré son applicabilité pour cette population avec amélioration du contrôle glycémique en comparaison aux traitements conventionnels ouvrant la porte aux études plus vastes en vie réelle.

3) Trois stratégies en PA ont été aussi testé pour la première fois pour améliorer le contrôle glycémique pendant l'exercice pratiqué dans la période postprandiale (une situation d'hyperinsulinémie et variations rapides de la glycémie). Nous avons comparé : a) un contrôle glycémique exclusivement basé sur les données de la SSCG, b) une annonce avant le repas visant une glycémie plus haute et c) une annonce combinant la réduction du bolus du repas avec la cible

glycémique plus haute. L'option qui consiste à annoncer l'exercice avant le repas à l'algorithme en combinant une cible glycémique plus haute avec une réduction de tiers du bolus prandial constituait l'approche la plus pratique pour éviter les hypoglycémies pendant un exercice d'intensité modérée pour 1h débuté 90 minutes post-repas.

4) Le système PA bi-hormonal est avantageux pour la réduction de l'hypoglycémie mais la formulation actuelle du glucagon présente la problématique de la stabilité avec une recommandation d'utilisation immédiate. Nous avons démontré sa stabilité pour 24 heures en contexte de PA ce qui permet de mener des études pour explorer le bénéfice du PA bi-hormonal.

5) Nous avons également exploré la question de sécurité de cette nouvelle utilisation du glucagon en mini-bolus et de façon chronique et nous avons proposé une liste de paramètres à surveiller dans les études prolongées compte tenu l'effet pléiotropique du glucagon sur la majorité des organes.

6) Nous avons démontré que le traitement des épisodes d'hypoglycémie non-sévères résiduels qui surviennent lors du traitement par PA restent difficiles à traiter avec seulement 17% des épisodes corrigés 15 min après l'ingestion des 15 grammes de glucides tel que recommandé.

7) Nous avons finalement exploré si le traitement des épisodes d'hypoglycémies non sévères pourrait être modulé en fonction du seuil glycémique atteint et de la quantité initiale des glucides consommés. Nous avons alors testé l'ingestion de 16 g de glucides (selon les recommandations) contre 32 g de glucides (plus représentatif des pratiques des patients) à deux seuils d'hypoglycémie (3,0 à 3,5 mmol/L et < 3,0 mmol/L). Nos résultats confirment la difficulté de traitement de ces épisodes (lenteur de la correction et besoin fréquent de second traitement) quel que soit le seuil de traitement et/ou la dose initiale de glucides consommés.

Ainsi, nous avons démontré les avantages et les limites de la technologie pour le diabète insulino-traité, y compris les systèmes PA, en allant de la préférence des patients pour la technologie, à l'utilité du PA dans le DT2 avancé, à la nécessité de annoncer l'exercice à l'algorithme avant le repas pour l'exercice postprandial, à la stabilité de la formulation disponible du glucagon et les paramètres cliniques à surveiller dans les essais à long terme du PA. Cette thèse a finalement montré le manque d'efficacité du traitement de l'hypoglycémie non-sévère par consommation de glucides oraux même dans le cadre du PA.

Mots-clés : Diabète de type 1, diabète de type 2, insulinothérapie, hypoglycémie, technologie, pancréas artificiel, glucagon, glucides.

Abstract

Living with diabetes, a chronic disease, has multiple implications for a person and their loved ones. These implications are major in the case of insulin-treated diabetes such as type 1 diabetes (T1D) and advanced type 2 diabetes (T2D). Although optimal glycemic control is essential to prevent and slow chronic microvascular complications, achieving such a goal through intensive insulin therapy has the drawback of increased risks of hypoglycemia. Technological advances: insulin pumps, continuous glucose monitoring systems (CGMS) and coupling of these devices with an algorithm in artificial pancreas (AP) systems, mono-hormonal (insulin) or bi-hormonal (with glucagon), can make diabetes treatment simpler (automation), more effective (less hyperglycemia) and safer (less hypoglycemia). However, these technologies bring up new challenges that we have explored through the projects of this thesis:

1) We have examined the use of technology in diabetes management from the perspective of current users for insulin pumps and potential future users for AP systems. Our online surveys highlighted the enthusiasm of patients for technology adoption and the positive perception they hold about its role in glycemic management; nevertheless, several technical problems have been reported with insulin pumps (hence the need to improve the identification of adverse events) and a preference to ignore AP recommendations if necessary.

2) We have tested for the first time the mono-hormonal AP system developed in Montreal for patients living with insulin-treated T2D and demonstrated its applicability for this population with improved glucose management in comparison to conventional treatments opening the door to larger studies in real life settings.

3) Three strategies in AP were also tested for the first time to improve glucose management during exercise practiced in the postprandial period (a situation of hyperinsulinemia and rapid changes in blood sugar). We compared: a) glycemic control based exclusively on CGMS data, b) a pre-meal announcement of exercise to the algorithm that increases target glucose levels, and c) a combination of exercise announcement with meal bolus reduction. The last strategy offered the most practical approach to avoid hypoglycemia during moderate-intensity aerobic exercise of one hour duration that is practiced 90 minutes post-meal.

4) The bi-hormonal AP system is advantageous for the reduction of hypoglycemia but the current commercial glucagon formulation (lyophilized powder) is not stable in liquid form and is only approved for immediate use post reconstitution in an acid solution. We have however demonstrated its stability for 24 hours in the context of AP use (mini-boluses through pumps), which makes it possible to conduct studies to explore the benefit of bi-hormonal AP until new stable formulations are approved.

5) We have also explored the question of the safety of this new use of glucagon in mini-bolus and in chronic way. We have proposed a list of parameters to be monitored in prolonged bi-hormonal AP studies given the pleiotropic effect of glucagon on the majority of organs.

6) We have demonstrated that during AP control (mono-or bi-hormonal), residual non-severe hypoglycaemic episodes remain difficult to treat with a resolution of only 17% of these episodes 15 min after ingestion of the recommended 15 grams of carbohydrates (CHO).

7) We have finally investigated whether non-severe hypoglycaemia treatment with oral CHO could be modulated according to the hypoglycemia threshold reached and the initial amount of CHO consumed. We have thus tested 16 g CHO (recommended by guidelines) versus 32 g CHO (closer to patients' practices) at two hypoglycemia thresholds (3.0- 3.5 mmol/L and < 3.0 mmol/L). Our results confirm the difficulty of treating these episodes (slow correction and frequent need for a second treatment) regardless of the treatment threshold and/or initial CHO dose consumed.

Therefore, we have demonstrated the advantages and limits of technology in insulin-treated diabetes including AP systems, by revealing the preferences of patients for technology use, the usefulness of AP in insulin treated T2D, the need of pre-meal announcement to the algorithm during postprandial exercise, the stability of commercial glucagon formulation and the clinical parameters to be monitored in long-term trials. This thesis finally showed the compromised efficacy of non-severe hypoglycaemia treatment with recommended oral CHO even in the context of AP.

Keywords : Type 1 diabetes, type 2 diabetes, insulin therapy, hypoglycemia, technology, artificial pancreas, glucagon, carbohydrates.

Table de matières

Résumé	3
Abstract	5
Table de matières	7
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Liste des sigles et abréviations	12
Remerciements	15
Chapitre 1 - Introduction	17
Chapitre 2 - Le diabète insulino-traité.....	21
2.1 Diagnostic et fréquence.....	21
2.2 Physiopathologie	23
2.3 Complications liées au diabète et contrôle glycémique	26
Chapitre 3 - L'hypoglycémie	35
3.1 Définition et Fréquence.....	35
3.2 Physiologie	39
3.3 Physiopathologie en diabète.....	40
3.4 Effets et conséquences	42
3.5 Facteurs de risque et prévention.....	44
3.6 Traitement de l'hypoglycémie	47
3.6.1 Recommandations pour les hypoglycémies non-sévères	47
3.6.2 Recommandations pour les hypoglycémies sévères	54
Chapitre 4 - Technologie et diabète	56
4.1 Pompes à insuline.....	57
4.2 Surveillance de la glycémie en continu dans le fluide interstitiel	58
4.3 Pompes jumelées à un capteur de glycémie	61
4.4 Pancréas artificiel	61
4.4.1 Systèmes de PA hybride disponibles et données en vie réelle	66
4.4.2 Principaux modèles des algorithmes du PA	67
4.4.3 Domaines de recherche additionnels pour le développement et le déploiement du PA	68
4.4.3.1 Perceptions et attentes des utilisateurs du PA	69
4.4.3.2 PA et DT2 insulino-traité	70

4.4.3.3	PA et activité physique.....	71
4.4.3.4	Ajout de glucagon au PA	76
Chapitre 5 - Objectifs et hypothèses		81
Chapitre 6 - Méthodologie		84
6.1	Aspects éthiques.....	84
6.2	Sommaire des designs, critères d'inclusion et issues.....	84
6.3	Visites d'admission	89
6.4	Méthodes de dosage	90
6.5	Capacité physique maximale VO2 peak	90
6.6	Description de l'algorithme du PA mono-hormonal.....	90
Chapitre 7 - Résultats		93
7.1	Article 1: Insulin pumps and artificial pancreas.....	94
7.2	Article 2: Perceptions and experiences of adult patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Results of an online survey	133
7.3	Article 3: Perceptions and expectations of adults with type 1 diabetes for the use of artificial pancreas systems with and without glucagon addition: Results of an online survey	170
7.4	Article 4: Efficacy of artificial pancreas use in patients with type 2 diabetes using intensive insulin therapy: A randomized cross-over pilot trial.	204
7.5	Article 5: A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemic risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies	218
7.6	Article 6: Stability of commercially available glucagon formulation for dual-hormone artificial pancreas clinical use	269
7.7	Article 7: Glucagon in the artificial pancreas systems; potential benefits and safety profile of future chronic use.....	291
7.8	Article 8: Treatment of non-severe hypoglycemia with oral carbohydrates in the context of artificial pancreas with and without glucagon: Are current guidelines effective?.....	318
7.9	Article 9 : Non-severe hypoglycemia (N-SH) treatment in adults with type 1 diabetes (T1D): a randomized cross-over trial testing different amounts of oral carbohydrate intake at different hypoglycemia thresholds	331
Chapitre 8 - Discussion		351
8.1	Technologie et perception des patients (Article 1).....	353
8.1.1	Questionnaire sur les pompes à insuline (Article 2)	354
8.1.2	Questionnaire sur le pancréas artificiel (Article 3)	357
8.2	PA mono-hormonal et situations peu explorées.....	360
8.2.1	PA et DT2 avancé et insulino-traité (Article 4)	360
8.2.2	PA et exercice postprandial en DT1 (Article 5).....	364

8.3	Stabilité et sécurité du glucagon en PA.....	368
8.3.1	Comptabilité et stabilité du glucagon en PA (Article 6).....	368
8.3.2	Sécurité de l'utilisation du glucagon en PA (Article 7).....	370
8.4	Traitement des hypoglycémies non-sévères.....	374
8.4.1	Traitement des hypoglycémies dans le cadre des systèmes PA (Article 8).....	375
8.4.2	Traitement des hypoglycémies selon différents seuils de glucose et doses de glucides (Article 9).....	377
Chapitre 9 - Perspectives et conclusion.....		381
9.1	Perspectives.....	381
9.2	Conclusion.....	385
Annexe 1 - Autres contributions académiques, bourses et prix (sep 2016-sep2020)		388
Références bibliographiques		395

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Symptômes de l’hypoglycémie	36
Tableau 2. –	Données BETTER incidence d’hypoglycémie	38
Tableau 3. –	Les principaux facteurs de risque d’hypoglycémie sévère.....	45
Tableau 4. –	Sommaire des méta-analyses des études de PA	63
Tableau 5. –	Comparaison du PA mono et bi-hormonal, analyse post-hoc-méta-analyses....	64
Tableau 6. –	Réduction du bolus prandial en MDI et pompes adapté de (199).....	76
Tableau 7. –	Les nouvelles formulations de glucagon, adapté de (207).....	78
Tableau 8. –	Sommaire de la méthodologie des études incluses dans cette thèse.....	85

Liste des figures

Figure 1. –	Classification des différents types de diabète	21
Figure 2. –	Les critères de diagnostic de diabète adapté de (37).	23
Figure 3. –	Les principaux tissus impliqués dans la physiopathologie du DT2	25
Figure 4. –	La progression du DT2 au fil des années	26
Figure 5. –	Complications du diabète en fonction de l'HbA1c, DCCT	29
Figure 6. –	Réduction des complications dans les études DCCT/EDIC.....	30
Figure 7. –	Effet du contrôle glycémique sur le risque de complications en DT2	31
Figure 8. –	Cibles pour la maîtrise glycémique, adapté de (10)	32
Figure 9. –	Les différents types d'insuline et leurs caractéristiques, adapté de (67)	33
Figure 10. –	Insulinothérapie par injections multiples et pompe à insuline	34
Figure 11. –	Classification de l'hypoglycémie selon Des sociétés scientifiques de diabète	36
Figure 12. –	Incidence d'hypoglycémie, cohorte canadienne, adapté de Aronson et al. (74)....	38
Figure 13. –	Contre-régulation de l'hypoglycémie adapté de (75).....	39
Figure 14. –	Le défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies	42
Figure 15. –	Mécanismes des effets cardiovasculaires de l'hypoglycémie adapté de (87)	43
Figure 16. –	Conditions liées à une hyperinsulinémie absolue ou relative et hypoglycémie	46
Figure 17. –	Recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie non-sévère	48
Figure 18. –	Sources de glucose pour le traitement des hypoglycémies non-sévère.....	49
Figure 19. –	Insuline humaine régulière et de l'analogue de l'insuline Lispro, adapté de (18) .	51
Figure 20. –	Historique de la technologie en diabète	56
Figure 21. –	Principaux types de pompe à insuline (crédit photo IRCM).....	57
Figure 22. –	Les capteurs des dispositifs de la surveillance de la glycémie en continu	59
Figure 23. –	Chemin de développement du PA selon la FRDJ, adapté de (141)	62
Figure 24. –	Régulation et débalancement de la glycémie pendant l'exercice.....	72
Figure 25. –	l'activité physique et DT1 : facteurs de risque et stratégies adapté de (17).....	73
Figure 26. –	Stratégies pour optimiser le contrôle glycémique en PA, adapté de (171)	75
Figure 27. –	PA et DT2 (Article 4).....	91
Figure 28. –	PA et exercice postprandial (Article 5)	92
Figure 29. –	Traitement de l'hypoglycémie (Article 9).....	92

Liste des sigles et abréviations

ADA : American Diabetes Association

AEs : Adverse events

Anti- ZnT-8 : Anticorps contre le transporteur de Zinc des cellules

Anti-GAD 65 : anticorps contre la glutamate acide décarboxylase

Anti-IA2 : Anticorps contre une phosphatase membranaire des cellules b

AUC: Area under the curve

CGMS: continuous glucose monitoring systems

CHO: Carbohydrates

CLS : Closed-loop system

CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

CTLA-4 : Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DEXA: Dual-Energy X-ray absorptiometry

DMSO: Dimethyl sulfoxide

DPP4 inhibitors and GLP-1 analog)

DPV : German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

EC₅₀ : Half maximal effective concentration

EDIC : Epidemiology of diabetes interventions and complications

FFA: Free fatty acids

Fiasp : Fast acting insulin Aspart

FTM: Fluid Thioglycollate Media

Gcgr : Glucagon receptor

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

HbA1C : Hémoglobine glyquée

ICA : Anticorps anti-îlots

IQR: Interquartile range

JDRF : Juvenile Diabetes Research Foundation

LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry

MARD : Moyenne de différence absolue relative

MDI : Multiple daily injections

MPC : Model predictive control

NPH : Neutral protamine Hagedorn

NS-H: Non-severe hypoglycemia

PG: Plasma Glucose
PID: Proportional Integrative derivative
PRO's : Patient-Reported Outcomes
Projet BETTER: Diabète de type 1 Traitements Technologies Hypoglycémies
SAP: Sensor-augmented pump
SD: Standard deviation
SFSG : Systèmes flash de surveillance du glucose
SGLT2-i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors
SMBG: Self-monitoring of blood glucose
SSGC : Systèmes de surveillance du glucose en continue
T1DM ou T1D : Type 1 diabetes
T1DX : T1D Exchange
T2D ou T2DM: Type 2 diabetes
TEM: Transmission Electronic Microscopy
Trp: Tryptophan
TSB: Tryptic Soy Broth
UKPDS United Kingdom l'étude prospective britannique sur le diabète
USP: United States Pharmacopeia

À mon père,

*À ton esprit mathématique, à ta belle voix, à ton appréciation de la beauté de la vie
malgré ses chagrins et à ton amour inconditionnel! Merci Papa ...*

À Rany,

Sans toi rien n'est possible! Je t'aime ...

Remerciements

Pour l'ensemble des travaux présentés dans cette thèse, j'ai eu le privilège d'avoir le Dr Rabasa-Lhoret comme Directeur et Mentor. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Merci de m'avoir offert toutes ces merveilleuses opportunités pour acquérir des connaissances et des compétences diversifiées. Avec votre enthousiasme pour la recherche et votre dévouement auprès de vos patients, vous inspirez les autres à donner leur meilleur. Vous possédez ce don d'inspirer les autres à penser de manière critique, à accroître leur autonomie et à s'impliquer davantage dans le partage de l'expertise et de la connaissance avec les autres membres de l'équipe dans un atmosphère agréable. Vous êtes toujours à l'écoute et vous vous souciez de tout votre cœur d'avancer les carrières de toutes les personnes qui travaillent avec vous. Vous êtes un médecin, un chercheur et un mentor hors-pair. Merci surtout pour votre confiance et soutien continu. Vous avez toute mon admiration et toute ma reconnaissance.

Je tiens à remercier sincèrement le Dr Ronald Comtois, la Dre Jane Yardley, le Dr Michael Tsoukas et le Dr Marc Prentki d'avoir accepté de participer au jury. Merci de consacrer de votre temps assez chargé pour l'évaluation de cette thèse.

Merci à tous les participants à nos essais cliniques qui tiennent à cœur l'importance d'avancer les connaissances scientifiques et les traitements pour le diabète. Les projets n'auraient pas pu avancer sans leur dévouement et patience.

Mon parcours scientifique a été soutenu par plusieurs bourses. J'exprime ma gratitude envers les Instituts de Recherche en Santé du Canada, les Fonds de Recherche du Québec – Santé, le Service d'Endocrinologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, le Département des Sciences Biomédicales à l'Université de Montréal et le Centre de Recherche du Diabète de Montréal.

Merci à toutes les nombreuses personnes que j'ai croisées et travaillé avec pendant mes années de doctorat à l'Institut de recherches cliniques de Montréal et spécifiquement à l'Unité des Maladies Métaboliques. Merci à mes collègues de bureau pour tous les précieux moments partagés. Je tiens à remercier les membres de l'équipe (infirmières, nutritionnistes, kinésologues,

coordonnatrices de projets ...) qui ont contribué à l'avancement des travaux de ma thèse. Merci surtout à Valérie Parent, Corinne Suppère, Virginie Messier, Danijela Bovan, Annie Gaumont, Marie Raffray, et Josée Therrien.

Mes remerciements vont aussi à tous les co-auteurs des manuscrits et tous les collaborateurs (rices) aux projets présentés dans cette thèse. Merci surtout à Dr Sémah Tagougui, Dre Véronique Gingras et Dre Anne-Sophie Brazeau, ce fut un grand plaisir de travailler avec vous et j'espère vivement qu'on continue nos collaborations dans le futur.

Au long de ces années, toute fatigue ressentie à des moments était adoucie par l'immense amour de ma famille et de mes amis et par leur soutien continu.

Merci mes amis (es) pour tous nos retrouvailles, messages et appels qui me permettent de me décrocher, de rire du fond du cœur et de partager également mes soucis.

Merci à ma chère mère, ma sœur et frères que j'adore! Vous êtes loin des yeux mais plus que jamais près du cœur, merci d'être toujours là pour moi.

Mes trois amours, Naya, Karl et Léo, vous ensoleillez ma vie! Je vous souhaite de tout cœur une passion pour la vie, une curiosité insatiable et beaucoup de persévérance pour accomplir tout ce dont vous rêvez et imaginez. Einstein vous le dit « L'imagination est plus importante que le savoir. Le savoir est limité alors que l'imagination englobe le monde entier, stimule le progrès, suscite l'évolution. »

Chapitre 1 - Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui ne cesse de croître à l'échelle mondiale et qui a un impact significatif sur la vie des personnes atteintes et de leurs proches. Les deux types de diabète les plus communs sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2) (1). Le DT1 est dû à une destruction auto-immune des cellules Bêta productrice de l'insuline et nécessite une insulinothérapie à vie (2). Le DT2 présente une physiopathologie complexe impliquant une dysfonction au niveau de plusieurs tissus et à différents degrés selon la personne affectée (3-5). Toutefois, une déficience relative de la sécrétion de l'insuline est un facteur clé et commun pour l'apparition du DT2. Souvent, cette déficience s'aggrave avec le temps chez plusieurs personnes vivant avec le DT2 avancé et nécessite l'introduction d'une insulinothérapie (3-6). Ainsi, une bonne proportion des adultes vivant avec le diabète (DT1 ou DT2 avancé) sont insulino-traités.

Une bonne gestion du diabète insulino-traité consiste à maintenir la glycémie dans les valeurs cibles, le plus proche possible de la normale (7, 8). Pour éviter les hyperglycémies et les complications micro- et macro-vasculaires chroniques qui y sont liées, une intensification de l'insulinothérapie s'impose dont l'importance a été prouvée dans plusieurs études d'envergure depuis les années 90's (9-11). Cependant, cette intensification du traitement est associée à une majoration du risque d'hypoglycémie; une complication fréquente pour le diabète insulino-traité qui peut être pour être quasi quotidienne pour les personnes vivant avec le DT1 (9-13).

L'hypoglycémie a des conséquences délétères sur la qualité de vie, l'anxiété, le risque des accidents et peut aboutir au coma et même le décès en cas d'épisode sévère (12, 14). Par conséquent, l'hypoglycémie constitue la barrière principale contre l'atteinte d'un contrôle glycémique optimal pour le diabète insulino-traité (12, 14). Plusieurs conditions ou situations quotidiennes s'ajoutent aux contraintes des modalités de traitement disponibles et majorent le risque de l'hypoglycémie; tel que la non-perception des symptômes, le fait de sauter un repas, la surestimation des calculs de glucides et des doses d'insuline, la pratique de l'activité physique etc. (12, 15-17). Les limites de l'insulinothérapie qui rendent la prévention de l'hypoglycémie difficile incluent, entre autres, l'administration sous-cutanée (en comparaison à la voie portale) ainsi que la pharmacocinétique et les dispositifs d'administration des insulines disponibles (18).

Le but primordial de la gestion et de la pharmacologie du diabète insulino-traité est donc d'assurer un meilleur équilibre entre l'intensification de l'insulinothérapie et le risque d'hypoglycémie. Le

recours à la technologie, surtout au cours des deux dernières décennies, ne cesse pas d'évoluer dans ce sens pour optimiser le contrôle glycémique tout en minimisant le risque d'hypoglycémie (16, 18-22).

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, des avancées thérapeutiques et technologiques ont permis d'améliorer la pharmacocinétique des molécules de l'insuline, les dispositifs d'administration de l'insuline et de surveillance de la glycémie (18, 19, 21, 22). Les pompes à insuline permettent une perfusion d'insuline sous-cutanée en continu et offre ainsi la flexibilité d'ajuster les débits d'insuline en fonction des changements des besoins au cours d'une journée (21). La surveillance de la glycémie est rendue plus facile et informative avec le développement des systèmes de surveillance du glucose en continue (SSGC) ou les systèmes flash de surveillance du glucose (SFSG) qui mesurent le glucose interstitiel en continu ou à la demande, respectivement (23, 24). Agencés à un algorithme mathématique, les pompes à insuline et les SSGC forment les premiers modèles de pancréas artificiel externe (PA), qui constitue jusqu'à ce jour la technologie la plus avancée et prometteuse pour la gestion du diabète insulino-traité (25, 26). Les valeurs de la glycémie interstitielle sont transmises à toutes les 5-10 minutes à un algorithme de dosage d'insuline qui va commander les changements des débits d'insuline administrée par la pompe de façon dynamique.

Les premiers systèmes de pancréas artificiel qui fonctionnent en mode hybride et nécessitent des interventions par l'utilisateur par exemple pour calculer la dose d'insuline au moment des repas, sont sur le marché depuis deux ans au Canada (26). De plus, des systèmes du pancréas artificiel en développement visent une insulinothérapie plus agressive et/ou une meilleure prévention des hypoglycémies à travers l'ajout du glucagon, l'hormone hyperglycémisante qui est aussi dérégulée en diabète (25). Le glucagon est administré en mini-bolus en utilisant les pompes de perfusion et cathéters initialement conçues pour l'insuline (25-27). D'autre part, le glucagon disponible est sous forme de poudre lyophilisée approuvée pour une utilisation immédiate une fois diluée. Il importe, alors en attendant l'approbation des formulations liquides plus stables de glucagon, d'avoir démontré la stabilité d'une telle utilisation atypique en pompe de perfusion sous forme de mini-bolus sur plusieurs heures (25-27).

Outre la prévention de l'hypoglycémie et tant qu'il n'est pas possible de l'éliminer, il importe également de traiter les épisodes d'hypoglycémie d'une manière rapide et efficace afin de

minimiser l'impact négatif de ces épisodes sur la vie quotidienne des personnes sous insulinothérapie (28, 29).

Dans le cadre de ce projet de thèse, je me suis intéressée à étendre les connaissances sur l'utilisation de la technologie pour améliorer le contrôle glycémique du diabète insulino-traité. Plus particulièrement, cet intérêt fut axé sur la prévention et le traitement de l'hypoglycémie, un problème quotidien pour le diabète insulino-traité. Pour ce faire, une revue de la littérature (Article # 1) a été complétée afin d'examiner le rôle et les limites des différentes technologies incluant les pompes à insuline, les systèmes de surveillance de la glycémie et ceux du pancréas artificiel. En cours de cette revue, j'ai identifié certains domaines qui étaient peu explorés, qui méritaient d'être approfondis et ont ainsi déclenché plusieurs études en parallèle ou en séquence :

- 1) Examiner le rôle de la technologie dans la gestion du diabète du point de vue des utilisateurs. Deux questionnaires en ligne ont été développés; le premier explorait les raisons d'adoption, l'utilité et les limites des pompes à insuline chez des utilisateurs de cette technologie qui est sur le marché depuis plusieurs années (Article # 2), et le deuxième explorait les attentes et perceptions des futurs utilisateurs potentiels du pancréas artificiel (Article # 3).
- 2) Explorer l'efficacité et la sécurité du pancréas artificiel, en se servant du système hybride mono-hormonal (insuline seulement) développé à Montréal, vers des conditions peu étudiées. Le premier essai clinique en chassé-croisé, testait l'applicabilité du PA chez les personnes avec DT2 avancé qui sont sous insulinothérapie intensive (Article # 4). La deuxième étude comparait différentes stratégies en contexte de PA mono-hormonal et bi hormonal (insuline et glucagon) pour minimiser les hypoglycémies pendant l'exercice pratiqué à proximité d'un repas en DT1 (Article # 5).
- 3) Dans le but d'améliorer davantage la prévention des hypoglycémies en diabète, une version bi-hormonale (insuline et glucagon) du PA était développé à Montréal. Il faudrait alors prouver la stabilité du glucagon disponible en contexte de perfusion sous-cutanée dans des pompes à insuline (Article # 6). D'autre part, l'utilisation chronique du glucagon en mini-bolus n'a jamais fait le sujet des études de sécurité. Une revue extensive de la littérature a été alors complétée pour examiner les effets potentiels du glucagon dans le contexte du PA, étant une hormone pléiotropique avec des effets sur plusieurs tissus (Article # 7). Cette

revue avait le but d'établir des paramètres de sécurité à surveiller au cours des études à long terme du PA bi-hormonal avec glucagon.

- 4) Cette thèse visait dans un dernier temps à évaluer l'efficacité des lignes directrices de consommation des glucides simples pour le traitement des hypoglycémies non-sévères. Une analyse secondaire a été menée pour analyser tout d'abord l'efficacité de ces recommandations dans le contexte du PA mono- et bi-hormonal (Article # 8). Finalement, un essai clinique en chassé-croisé a été réalisé pour valider les lignes directrices en cas d'hypoglycémie induite par l'insuline et tester si différentes quantités de glucides seraient nécessaires selon le seuil de la glycémie au moment de la correction (Article # 9).

En résumé, les travaux menés dans le cadre de cette thèse ont pour objectif d'examiner en détails le rôle de la technologie dans l'optimisation du contrôle glycémique des patients atteints de diabète insulino-traité principalement le DT1 mais aussi pour des patients vivant avec un DT2 insulino-traité.

La thèse peut être classifiée en deux thèmes principaux :

- A) La technologie pour la gestion de la glycémie et la prévention de l'hypoglycémie tel que perçu par les patients avec l'évaluation du pancréas artificiel dans des situations jusque-là peu étudiées.
- B) L'évaluation des recommandations pour le traitement des hypoglycémies non-sévères.

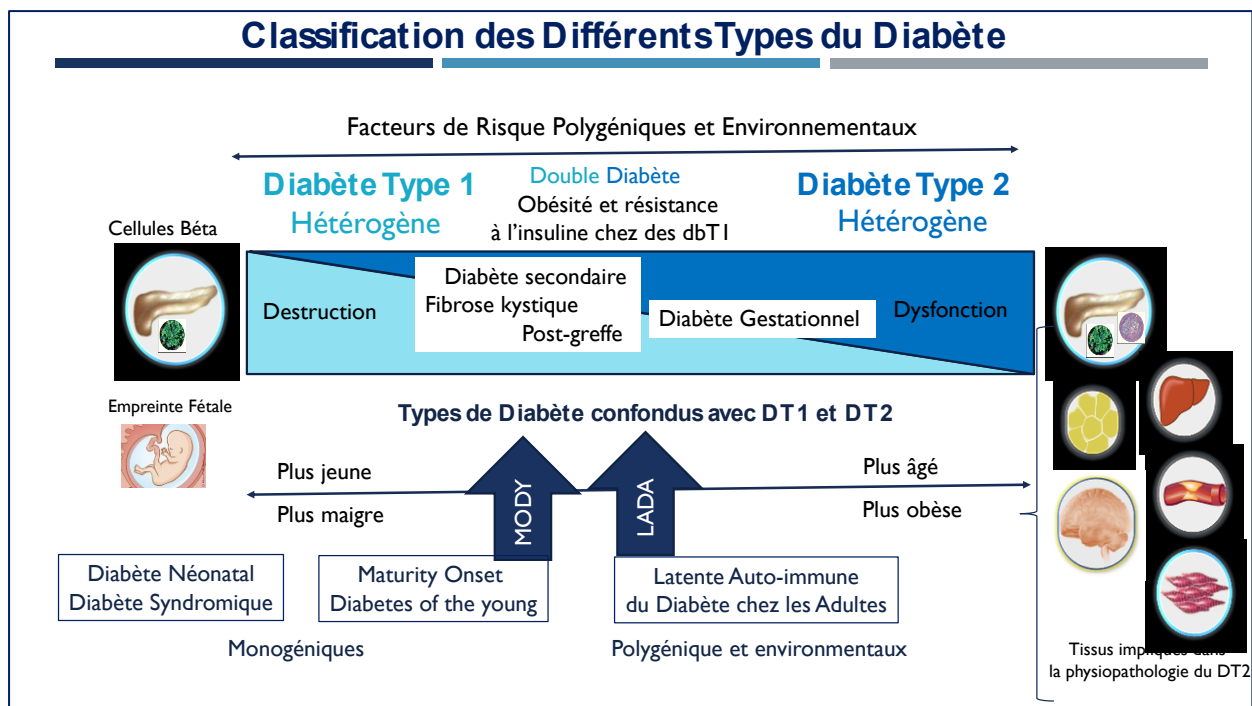
Suite à cette introduction, trois chapitres (2, 3 et 4) sont consacrés à une description plus ample de la problématique : chapitre 2) le diabète insulino-traité, chapitre 3) l'hypoglycémie et chapitre 4) la technologie incluant les systèmes du pancréas artificiel et ses composantes. Les chapitre 5 et 6 exposent les objectifs et hypothèses et un sommaire de la méthodologie des études menées. Le chapitre 7 regroupe les neuf manuscrits qui y sont liées ainsi qu'un sommaire de la contribution des auteurs suivi de la discussion et de la conclusion au chapitre 8 et la bibliographie à la fin de la thèse.

Chapitre 2 - Le diabète insulino-traité

2.1 Diagnostic et fréquence

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par des troubles métaboliques de la glycémie notamment une hyperglycémie causée par une réduction de la sécrétion ou de l'action de l'insuline ou une combinaison des deux. Le diabète est une maladie très hétérogène et peut-être classifiée en plusieurs types selon la physiopathologie et le type de pharmacologie requis Figure 1. Les deux types de diabète les plus fréquents sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

Figure 1. – Classification des différents types de diabète



À l'échelle mondiale en 2019, 9,3% des adultes âgés entre 20 à 79 ans, soit 463 millions de personnes, vivaient avec le diabète (tout type) (30). De plus, 1,1 million d'enfants et d'adolescents de moins de 20 ans vivaient avec le DT1 (30). Le Canada comptait en 2019 environ 3,6 millions de personnes diabétiques soit 9,0 % de la population (31). Une augmentation de l'incidence du diabète est estimée à 31% entre 2019 et 2029 (11% de la population) (31). Le DT1 constitue généralement,

5-10% de l'ensemble des cas de diabète. Une récente méta-analyse estime une prévalence relative de 9,5% (95% CI; 0,07 à 0,12) et une incidence de 15 pour 100 000 personnes de DT1 dans le monde (32). On estime que le taux moyen d'incidence du DT1 augmente de 5,1% par année au Canada ce qui consiste un taux supérieur à la moyenne mondiale (2-5%). Au Canada, certaines provinces comme Les Labrador et Terre-Neuve ont une prévalence plus élevée de DT1 (33). Bien que le DT1 est considéré comme ayant une survenue à jeune âge avec un pic d'incidence entre 10 et 14 ans (34), une nouvelle étude a démontré qu'il peut survenir à n'importe quel âge avec une incidence plus ou moins stable entre 11 et 50 ans (35). **Le DT2** constitue environ 90 % des cas de diabète. L'incidence du DT2 augmente avec l'âge surtout après 40 ans. Cependant, une récente étude nationale canadienne a révélé une incidence annuelle de DT2 chez les moins de 18 ans d'au moins 1,54 enfant ou adolescent sur 100 000 (36). Ainsi au cours des dernières années on observe que l'âge de survenue du diabète de type 1 est de plus en plus tardive alors qu'à l'opposé celle du diabète de type 2 est de plus en plus précoce.

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie ou de biomarqueurs comme l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reflète la glycémie moyenne des 2 à 3 derniers mois. Les critères d'hyperglycémie diagnostiques du diabète sont détaillés dans la figure 2. Pour établir un diagnostic de diabète, deux épreuves de laboratoire avec des valeurs anormales et prélevées au courant de deux journées différentes sont nécessaires chez les personnes qui ne présentent pas des symptômes d'hyperglycémie ou une seule valeur est suffisante en présence de symptômes.

Figure 2. – Les critères de diagnostic de diabète adapté de (37).

Diagnostic de diabète
<p style="text-align: center;">Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 heures ou Taux d'HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (chez les adultes) Mesuré à l'aide d'un test normalisé et validé, en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du taux d'HbA_{1c} et non en cas de diabète de type 1 soupçonné (voir le texte) ou Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L (HGPO) ou Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L</p>

L'optimisation du contrôle glycémique est essentielle dans la prise en charge du diabète. Il importe de ramener l'hyperglycémie vers des valeurs dans les limites de la normale tout en minimisant le risque d'hypoglycémie iatrogénique. Indépendamment du traitement sous-jacent, une hémoglobine glyquée (HbA_{1c} ; biomarqueur glycémique moyen des 2 à 3 derniers mois) supérieur à 7,0% est associée à une augmentation considérable du risque des complications microvasculaires et cardiovasculaires du diabète (10).

2.2 Physiopathologie

2.2.1 **Le diabète de type 1** est dû à une destruction auto-immune progressive des cellules β , productrices de l'insuline, dans le pancréas (2). L'hyperglycémie apparaît lorsque la destruction aurait touché plus de 80% de ces cellules. Il s'agit d'une infiltration inflammatoire des îlots par des lymphocytes T-Helper CD4 et des lymphocytes cytotoxiques CD8 (2). Une réaction humorale est également montée par des lymphocytes B et produit des anticorps contre certains antigènes pancréatiques. On distingue parmi les principaux anticorps: les anticorps anti-îlots ICA, les anti-GAD 65 (glutamate acide décarboxylase) contre une protéine ubiquitaire exprimée au niveau pancréatique; les

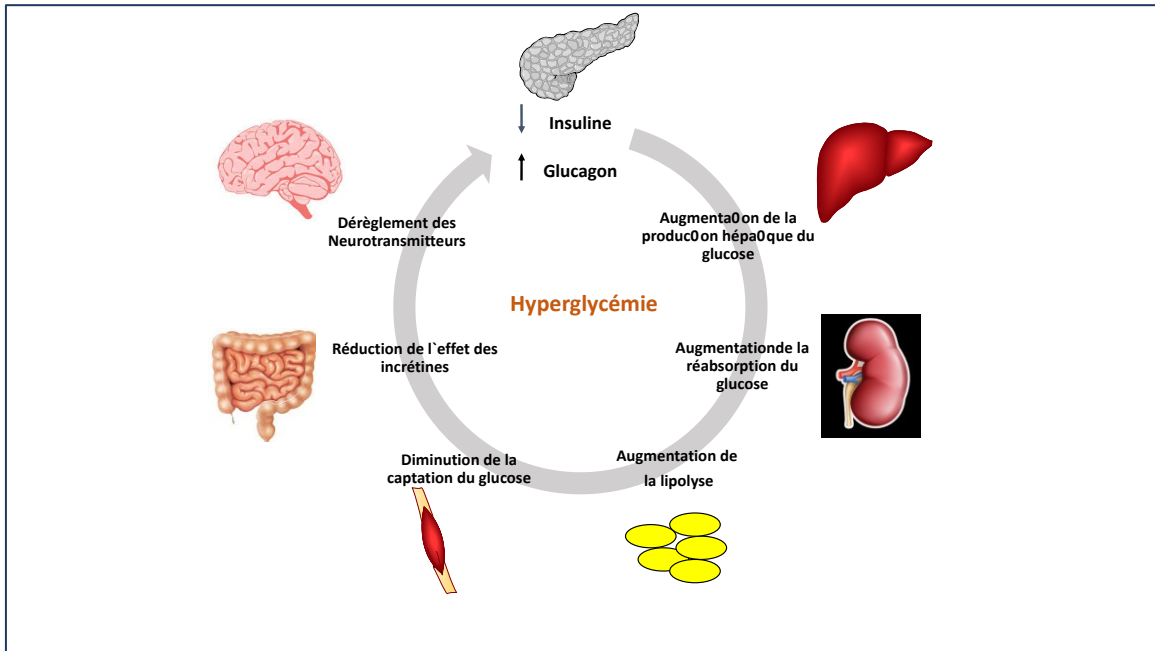
anticorps anti-insuline, les anticorps anti-IA2 contre une phosphatase membranaire des cellules β et les anticorps ZnT-8 contre le transporteur de Zinc des cellules β (2, 38). L'apparition de ces anticorps peut devancer les manifestations cliniques de DT1 par plusieurs années (38-40). L'anticorps le plus disponible et le plus testé est l'anti-GAD et il est positif chez 76% des personnes avec DT1 au diagnostic (41). Anti-IA2 est disponible dans certains centres internationaux et la combinaison anti-GAD et/ou anti-IA2 confirme le diagnostic chez 81% à 92% des patients avec DT1 même plusieurs années après le diagnostic (41, 42). Si disponible, les anticorps anti-ZNT8 augmentent la sensibilité de 8% pour la détection des sujets DT1 en addition aux anti-GAD et anti-IA2 (42). À noter qu'au Québec, seul l'anti-GAD est disponible pour le diagnostic du DT1.

Le DT1 survient sur un terrain génétique prédisposant en combinaison avec des facteurs environnementaux déclencheurs. Certains gènes de susceptibilité ont été découverts; Le locus HLA est associé à environ 50 % de la susceptibilité génétique, les gènes VNTR- INS (répétition en tandem à nombre variable de l'insuline) et CTLA-4 (antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique) eux confèrent environ 15 de la susceptibilité génétique % (2). Aucun des facteurs environnementaux proposés jusqu'à maintenant n'a été confirmé comme joueur dans la physiopathologie du DT1 et l'induction de l'inflammation immunitaire mais certains ont démontrés une possible association à un risque plus élevé de DT1. On peut citer des infections virales (ex. entérovirus, virus Cocksackie, rubéole) (43), des toxines environnementales (ex. les nitrosamines) (44) et certains facteurs alimentaires (ex. exposition précoce aux protéines laitières, aux céréales ou au gluten) (45-48), ou un manque de la vitamine D (49).

2.2.2 Le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène marquée principalement par une action moins efficace de l'insuline dans la glycorégulation complée à une insulino-déficience relative qui s'aggrave au fil des années (50). Les mécanismes moléculaires à la base de ces défauts d'action et de sécrétion de l'insuline sont le sujet de recherche extensive permettant une meilleure compréhension du rôle des différents tissus impliqués (51). On en cite (Figure 3) : 1) Une captation et utilisation moins efficace du glucose par les tissus musculaires; 2) Une production excessive du glucose par le foie; 3) Une dysfonction et augmentation de la lipolyse par les tissus adipeux; 4) Réduction des effets des incrétines sécrétées par les tissus intestinaux; 5) une réabsorption rénale du glucose; 6) Une

dérégulation des neurotransmetteurs centraux impliqués dans le métabolisme et l'énergie; et 7) au niveau du pancréas, une dérégulation de la sécrétion du glucagon (manque de suppression en contexte d'hyperglycémie).

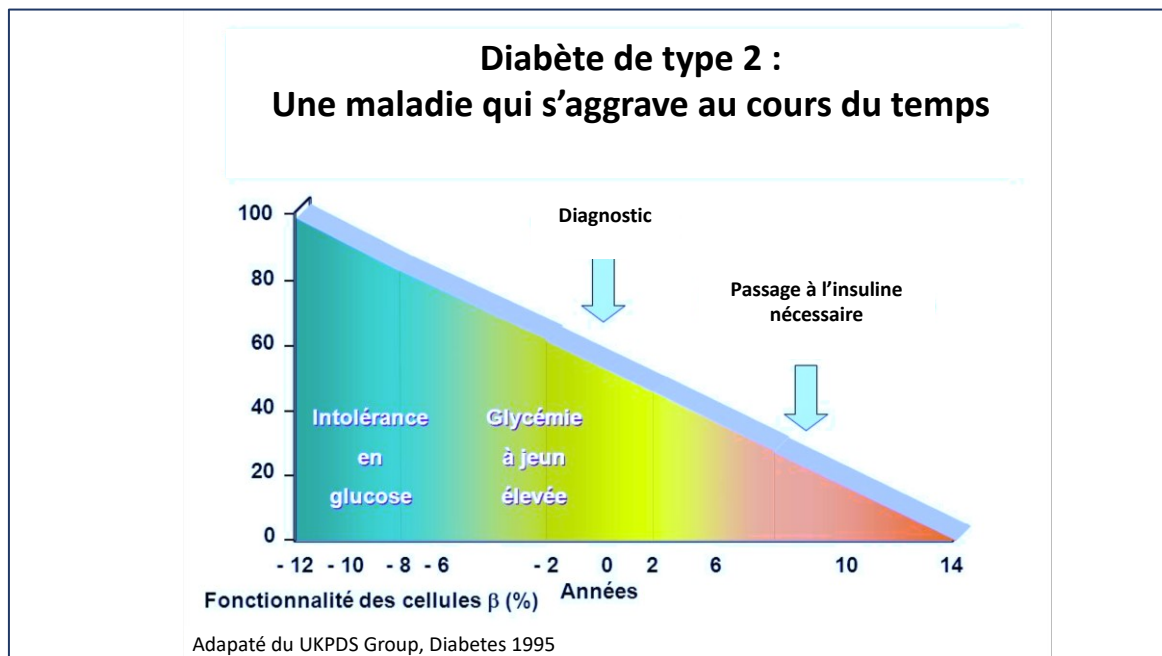
Figure 3. – Les principaux tissus impliqués dans la physiopathologie du DT2



Dans une revue récente, McCarthy a introduit le concept du modèle de palette du diabète, dans lequel les personnes développent un diabète de type 2 à la suite de défauts dans de multiples voies étiologiques (52). McCarthy proposait ces principales voies : fonction des cellules bêta, masse des cellules bêta, action de l'insuline, sécrétion / action du glucagon, sécrétion / action des incrétines et excès/distribution des graisses. Chaque personne atteinte de DT2 développe un diabète en raison d'une combinaison de défauts dans ces voies ou dominance d'une ou deux (ex-déficience en insuline ou lipodystrophie) (4, 52). Le DT2 est en effet une maladie très complexe et comme le DT1, résulte d'une interaction entre des prédispositions génétiques affectant les différentes voies étiologiques citées et des facteurs environnementaux tel que les styles de vie moins sains (sédentarité, alimentation obésogène), les perturbateurs endocriniens et polluants, etc. (51). Plus de 400 variantes génétiques (51, 53) associées au risque de DT2 ont été identifiées et les personnes qui portent de nombreuses variantes courent un risque marqué de développer de DT2.

Malgré cette complexité étiologique, une observation commune et reconnue en DT2 est celle de la progression du déficit en insuline au fil des années (11). Plusieurs personnes vivant avec le DT2 auront besoin d'une insulinothérapie avec la progression de leur maladie tel que prouvé par l'étude UKPDS (Figure 4). La défaillance des cellules β dans le DT2 se produit lorsque les îlots sont incapables de maintenir la compensation des cellules β pour la résistance à l'insuline. L'échec est progressif, en particulier après l'établissement d'une hyperglycémie, ce qui conduit à des cellules β différenciées et fonctionnant mal et à une perte de masse cellulaire β due à l'apoptose (5). En tenant compte de la contribution à différents degrés des voies étiologiques au DT2, il semble intuitif que certaines personnes seront plus à risque à une progression rapide vers une insulinothérapie que d'autres.

Figure 4. – La progression du DT2 au fil des années



2.3 Complications liées au diabète et contrôle glycémique

Le diabète entraîne des risques de morbidité et de mortalité significatifs dus au développement de complications principalement reliés au mauvais contrôle de la glycémie. On parle d'une réduction de la durée vie de 5 à 15 ans à cause du diabète. On estime que les personnes vivant avec un diabète au Canada ont deux fois le risque de décès, toutes causes confondues, comparativement aux

personnes non-diabétiques. Les complications du diabète sont classifiées sous deux grandes catégories soit les complications aiguës et chroniques (54).

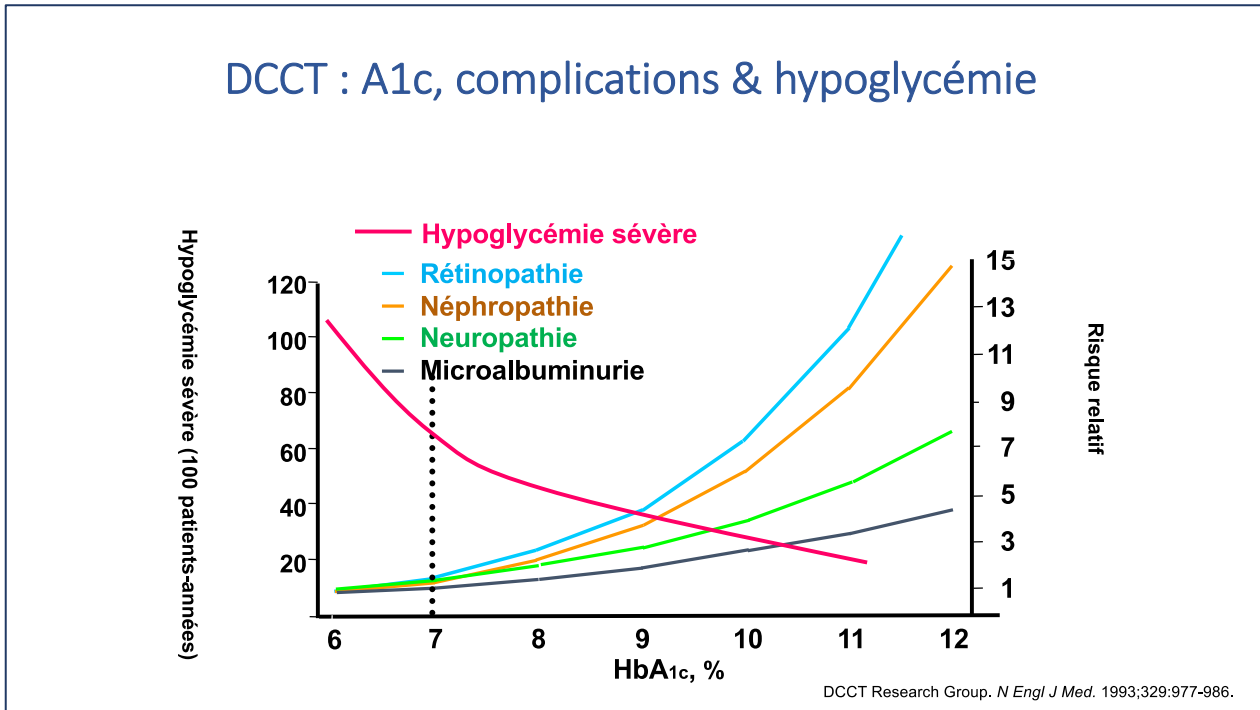
Les complications aiguës peuvent survenir très rapidement (quelques minutes à quelques jours) et comprennent l'hypoglycémie et l'hyperglycémie sévère. Un traitement pharmacologique inadéquat est souvent la cause de ces complications. L'hypoglycémie est due à une dose d'insuline excessive de façon absolue ou relative, cette complication est discutée en détails dans le chapitre 3. L'hyperglycémie sévère est la cause des symptômes du diabète incluant la polyurie, polydipsie, perte de poids, glycosurie, fatigue intense, cétose, acidocétose, coma hyper osmolaire, acidose lactique et même décès si elle n'est pas traitée en temps opportun. L'hyperglycémie sévère survient avant le diagnostic d'un diabète ou suite à une dose d'insuline insuffisante en DT1 ou DT2 insulino-traité (54).

Les complications chroniques mettent des mois et le plus souvent des années à apparaître, elles comprennent les complications micro-vasculaires et les complications macro-vasculaires. Les complications micro-vasculaires aussi appelées complications spécifiques; la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie périphérique ou autonome, sont spécifiquement causées par l'hyperglycémie et le rôle du diabète est bien établi dans leur survenue (55). La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les adultes et sa prévalence s'élève à 25% au Canada. La néphropathie est la première cause d'insuffisance rénale terminale, on estime que le diabète survient dans environ 40 à 50 % de ces cas. La neuropathie est impliquée dans les amputations non traumatiques; le diabète serait responsable des 70% de ces amputations (56-58). Les Complications macro-vasculaires (la coronaropathie, l'artériopathie des membres inférieurs, les accidents vasculaires cérébraux) ne sont pas spécifiques au diabète mais les personnes diabétiques ont 2 à 3 fois plus de risque de les développer que les personnes sans diabète (59, 60). Les accidents cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité des patients qui vivent avec le diabète. Par ailleurs on estime que le diabète est la cause de 40% des accidents vasculaires cérébraux et de 50% des accidents coronariens aigus. Parmi les autres complications moins spécifiques, les symptômes dépressifs sont identifiés chez 30% des personnes diabétiques (8). Le diabète est aussi associé à un risque accru pour les infections et ce surtout pour les infections des os, des articulations, la septicémie et la cellulite. Dans une récente étude, on estimait que 6% des

hospitalisations liées à une infection et 12% des décès liés à une infection étaient attribuables au diabète (61).

L'importance du contrôle glycémique : Pour prévenir l'apparition et/ou limiter la progression de ces complications, un contrôle glycémique optimal est indispensable. En cas de diabète insulino-requérant, ceci se traduit par une insulinothérapie intensive. L'étude d'envergure *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) effectuée dans les années 1983 à 1993, a démontré que l'insulinothérapie intensive visant un profil glycémique le plus près possible de la normale, soit une hémoglobine glyquée $\leq 7,0$ % est recommandée chez la plupart des patients pour réduire le risque des complications chroniques liées au diabète (figure 5) (9). Il s'agit d'une étude randomisée comparant chez 1 441 patients atteints de DbT1 recrutés de 1983 à 1989, une thérapie conventionnelle (1-2 injections/jour, objectif de limiter hypo et hyperglycémies symptomatiques et suivis aux 4 mois) à une thérapie d'insulinothérapie intensive (3-4 injections/jour, objectif de glycémie de 4 - 7 mmol/L à jeun et < 10 mmol/L en postprandial, suivi mensuel avec éducation sur l'autosurveillance glycémique, la diète et l'exercice, etc). Ainsi tout au long de l'étude du DCCT on observe une différence majeure des glycémies moyennes avec une différence d'HbA1c de près de 2% entre les 2 groupes (intensif vs conventionnel).

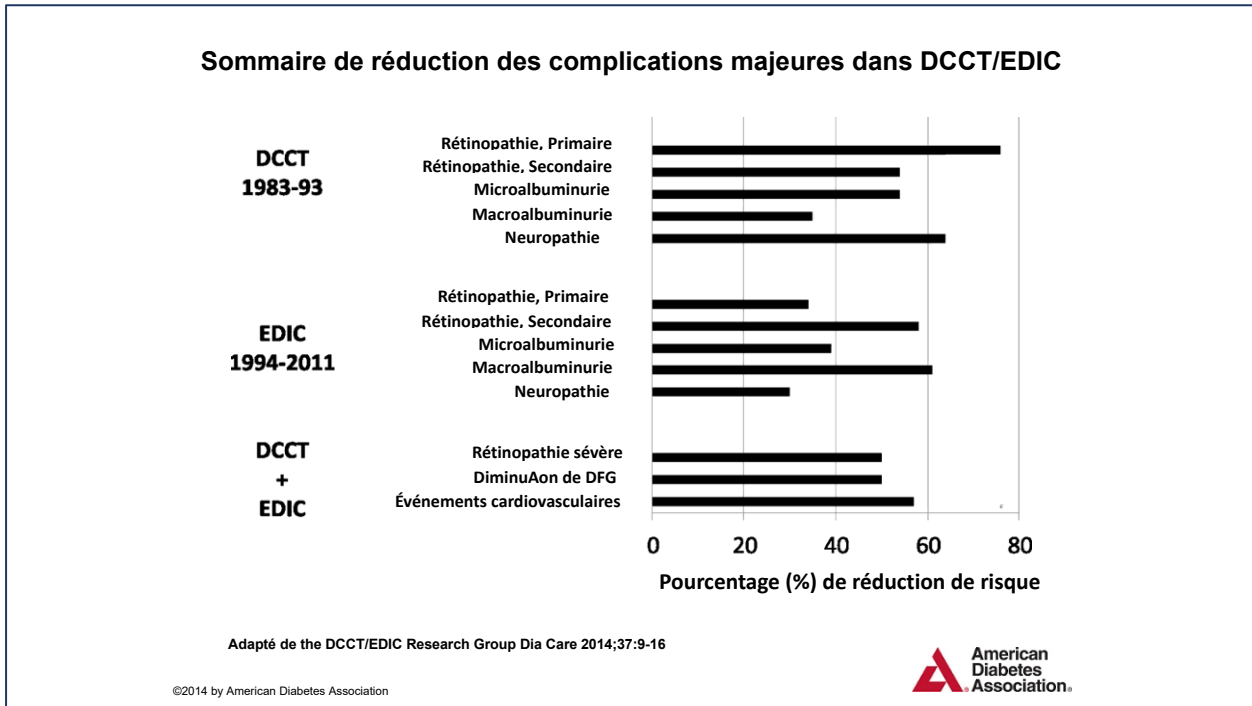
Figure 5. – Complications du diabète en fonction de l'HbA1c, DCCT



La thérapie intensive a démontré des diminutions très significatives des complications microvasculaires. Ces bénéfices de la *DCCT* ont été maintenus lors du suivi observationnel *EDIC* qui a permis aussi de démontrer des bénéfices sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité (62-65). La figure 6 démontre les pourcentages de réduction de risque des complications micro- et microvasculaires dans la *DCCT* et l'*EDIC*.

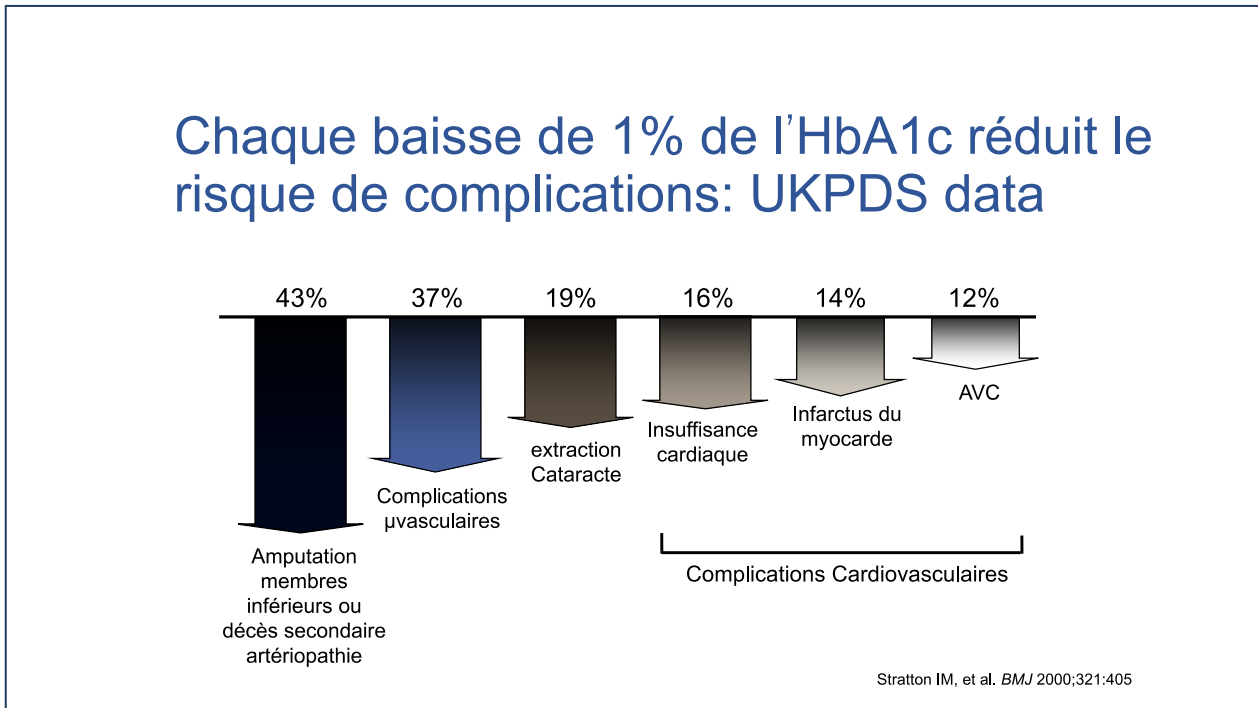
Toutefois, il importe de noter que la thérapie intensive était associée à un risque plus élevé des épisodes d'hypoglycémie (2 à 3 fois plus de risque d'hypoglycémie sévère) figure 5 et à une prise de poids (33% risque) (55).

Figure 6. – Réduction des complications dans les études DCCT/EDIC



Pour le DT2, l'étude prospective britannique sur le diabète (UKPDS) a aussi démontré l'importance du contrôle glycémique. Plus de 4000 participants recevaient un traitement intensif (sulfonylurée ou insuline) ou un traitement conventionnel atteignant une médiane HbA1c médiane de 7,0% contre 7,9%, respectivement. La UKPDS et ses sous-études ont démontré comme la DCCT/EDIC, une amélioration significative des risques de l'apparition des complications micro- et macro-vasculaires avec le traitement intensif (Figure 7). Toutefois l'étude de l'UKPDS, elle aussi, a démontré que le traitement intensif des glycémies majorait le risque d'hypoglycémie.

Figure 7. – Effet du contrôle glycémique sur le risque de complications en DT2



Donc afin de réduire les complications micro et macro-vasculaire il faut viser un contrôle glycémique optimal pour la majorité des personnes vivant avec le diabète. Le plus souvent une cible d'HbA1c de 7% ou moins est recommandée. La glycémie à jeun et postprandiale doivent toutes les deux être surveiller et optimiser comme elles sont toutes les deux corrélées à la valeur de l'HbA1c (10). Toutefois, les cibles glycémiques devraient être individualisées en fonction de la fragilité, du niveau de la dépendance de la personne et son espérance de vie (Figure 8). À noter qu'une prise en charge adéquate du diabète compte en plus de l'insulinothérapie (section suivante) et l'autosurveillance 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...) (66). De plus, dans certains cas l'utilisation de médicaments pour réduire le risque d'apparition ou de récidence des complications (exemple médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine pour réduire le risque de néphropathie) est nécessaire. Pour les patients qui utilisent l'insuline et/ou les sulfonyles, il faut assurer une bonne reconnaissance des hypoglycémies et leur traitement. Finalement, il est primordial de donner le support requis pour prévenir ou prendre en charge toute maladie mentale sachant que certaines comme la dépression et l'anxiété sont associées en diabète (chapitre 3).

Figure 8. – Cibles pour la maîtrise glycémique, adapté de (10)

Taux d'HbA _{1c} (%)	Cibles pour la maîtrise glycémique
≤ 6,5	Adultes atteints de diabète de type 2, en vue de réduire le risque de MRC et de rétinopathie en présence d'un faible risque d'hypoglycémie*
≤ 7,0	CHEZ LA PLUPART DES PATIENTS ATTEINTS DE TYPE 1 OU DE TYPE 2
7,1	<p>Dépendance fonctionnelle* : 7,1 à 8,0 % Hypoglycémie grave récurrente et/ou non-perception de l'hypoglycémie : 7,1 à 8,5 % Espérance de vie limitée : 7,1 à 8,5 % Personne âgée fragile et/ou atteinte de démence[†] : 7,1 à 8,5 %</p>
8,5	
	Prévenir les taux d'HbA _{1c} plus élevés, afin de réduire au minimum le risque d'hyperglycémie symptomatique et de complications aiguës et chroniques
<p>Fin de vie : Mesure du taux d'HbA_{1c} non recommandée. Prévenir l'hyperglycémie symptomatique et tout risque d'hypoglycémie. * Selon la classe d'antihyperglycémiants utilisée et les caractéristiques de la personne. † Voir le chapitre Le diabète chez les personnes âgées, p. S283.</p>	

Cibles pour atteindre HbA1c ≤ 7,0 %:

- Glycémie à jeun/préprandiale: 4,0 à 7,0 mmol/L
- Glycémie 2 heures post-repas: 5,0 à 10,0 mmol/L

Si HbA1c ≤ 7,0 % n'est pas atteint avec ces cibles, essayer en surveillant le risque d'hypoglycémie:

- Glycémie à jeun/préprandiale: 4,0 à 5,5 mmol/L
- Glycémie 2 heures post-repas: 5,0 à 8,0 mmol/L

L'insulinothérapie : L'insulinothérapie constitue la pierre angulaire du traitement pour tous les patients qui vivent avec le DT1 et pour la majorité des patients qui vivent avec un DT2 avancé. Les insulines utilisées au Canada sont des insulines humaines recombinantes ou des analogues (67). Les différentes formulations d'insuline sont généralement classifiées selon leur délai et durée d'action ainsi que leur pic d'action maximale (Figure 9). Après l'injection sous-cutanée, l'insuline prend la configuration des complexes sous la forme d'hexamères. Ensuite, la rapidité de dissociation de ces hexamères détermine la pharmacocinétique de l'insuline (68). 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 prolonger sa durée d'action. Une modification de la séquence des acides aminés est utilisée dans le cas des insulines analogues, soit pour favoriser une dissociation rapide (analogues très rapides : Humalog®, Novorapid®, Apidra®) ou ultra rapide (Fiasp®) qui correspond à la Novorapid avec l'ajouts d'adjuvants pour majorer la vitesse de dissociation. Au contraire certaines modifications visent à stabiliser les hexamères (analogue basal : Lantus®, Basaglar®, Toujeo®, Détémir® et Trersiba®) et prolonger leur durée d'action. Dans certains cas l'ajout d'une chaîne d'acide gras (Detemir® et Tresiba®) va aussi

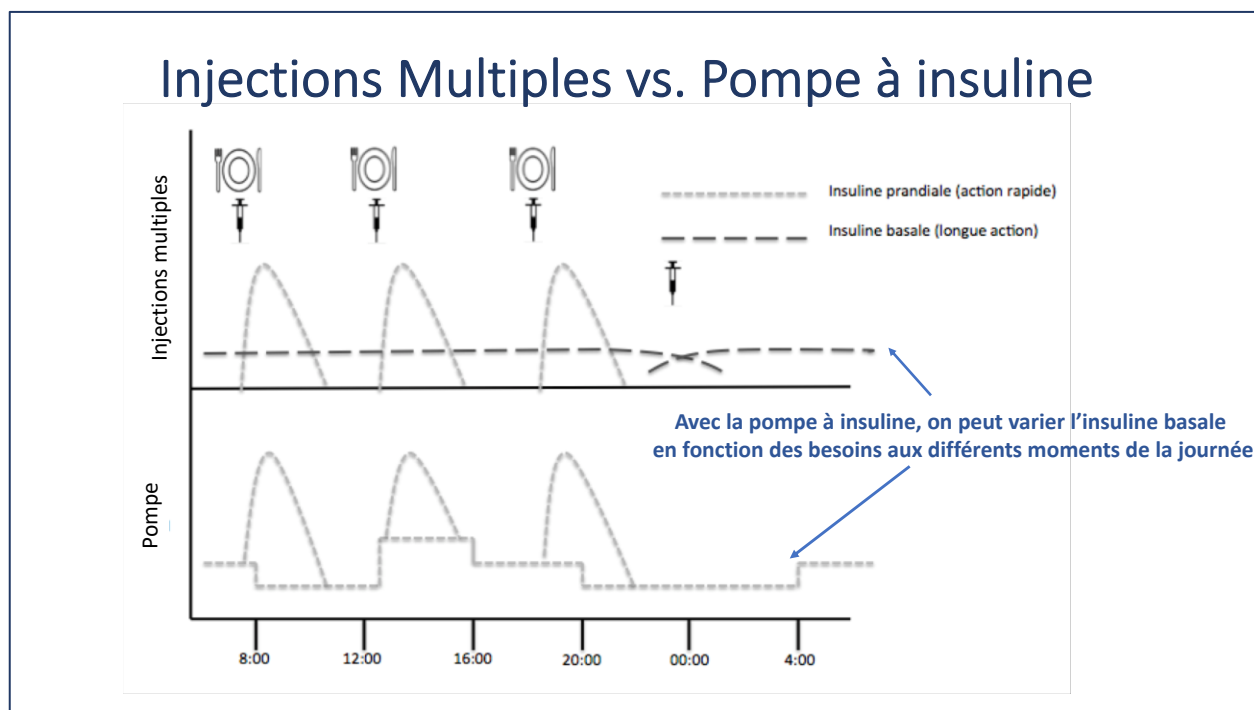
contribuer à prolonger la durée d'action en stabilisant les hexamères, contribuant à la constitution de multi-hexamères ou en permettant une liaison avec l'albumine. Les analogues rapides ou lents sont associés à un moindre risque d'hypoglycémie en raison de leur profil pharmacocinétique plus favorable que celle des insulines régulières (Figure 8) (68). Grâce à leur pharmacocinétique les analogues de l'insuline peuvent aussi permettre une plus grande flexibilité pour les horaires d'injection, par exemple alors que l'insuline humaine doit être injectée 30 min avant un repas, ce délai est réduit à 0 à 5 min pour les analogues rapides.

Figure 9. – Les différentes types d'insuline et leurs caractéristiques, adapté de (67)

Type d'insuline (nom commercial)	Début de l'action	Pic d'action	Durée d'action
BOLUS (prandial or mealtime) insulins			
insulines analogues à action rapide (clair) • Insuline asparte (NovoRapid®) • Insuline glulisine (Apidra®) • Insulin lispro (Humalog®) U-100 U-200 • Insuline Asparte rapide (Fiasp®)	9–20min 10–15min 10–15min 4min	1–1.5h 1–1.5h 1–2h 0.5-1.5h	3–5h 3.5–5h 3–4.75h 3-5h
Insuline à courte durée d'action (claire) • Insuline régulière (Humulin®-R, Novolin® ge Toronto) • Insuline régulière U-500 (Entuzity® (U-500))	30min 15min	2–3h 4-8h	6.5h 17-24h
Insulines basales			
Insuline à action intermédiaire (trouble) • Insuline neutrala protamine Hagedorn (Humulin® N, Novolin® ge NPH)	1–3h	5–8h	Jusqu'à 18h
Insulines analogues à action prolongée (claire) • Insuline detemir (Levemir®) • Insuline glargine U-100 (Lantus®) • Insuline glargine U-300 (Toujeo®) • Insuline glargine biosimilaire (Basaglar®) • Insuline dégludec U-100, U-200 (Tresiba®)	90min	Non applicable	U-100 glargine 24h, detemir 16–24h U-300 glargine >30h degludec 42h
Insulines Mixtes			
Insulines régulières mixtes(trouble) • Humulin® 30/70 • Novolin® ge 30/70, 40/60, 50/50	Un seul flacon ou cartouche contient un taux fixe d'insuline (% d'insuline à action rapide pour % d'insuline à action intermédiaire)		
Insulines analogues mixtes (trouble) • Insuline asparte biphasique (NovoMix® 30) • Insuline lispro/lispro protamine (Humalog® Mix25 et Mix50)			

L'insulinothérapie peut se faire selon deux modes : 1) par des injections multiples via un stylo d'injection ou une seringue (MDI; *Multiple daily injections*) ou 2) par un système de perfusion sous-cutanée, aussi nommée pompe à insuline (CSII; *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*). Dans les deux cas, l'insulinothérapie vise à simuler la sécrétion physiologique en assurant une insulémie basale à laquelle on ajoute des insulines rapides pour couvrir les repas. La figure 9 démontre cette simulation en administrant l'insuline en MDI ou en pompe. Les pompes à insuline offrent l'avantage de la flexibilité de l'ajustement du débit basal sur 24 heures en fonction des besoins d'un individu. Les avancées technologiques de l'insulinothérapie pour améliorer la gestion du diabète sont discutés en détails dans le chapitre 4.

Figure 10. – Insulinothérapie par injections multiples et pompe à insuline



EN RÉSUMÉ, le diabète est une maladie chronique avec des taux d'incidence qui continuent à croître. C'est une maladie qui a une influence majeure sur la vie des patients et de leurs proches. Le diabète type 1 et le diabète type 2 avancé insulino-pénique qui nécessitent une insulinothérapie présentent un défi de contrôle glycémique majeur. Afin de réduire les multiples complications micro- et macro-vasculaires, un contrôle optimal devrait être atteint mais ceci est souvent dépendant de l'augmentation du risque de l'hypoglycémie. Afin d'optimiser le traitement il importe donc de bien comprendre les facteurs de risque et la physiopathologie de l'hypoglycémie ainsi que les avantages et les limites des options disponibles de l'insulinothérapie, incluant les nouvelles technologies pour réduire ce risque iatrogénique. Enfin permettre aux patients un traitement rapide et efficace des épisodes résiduels est essentiel.

Chapitre 3 - L'hypoglycémie

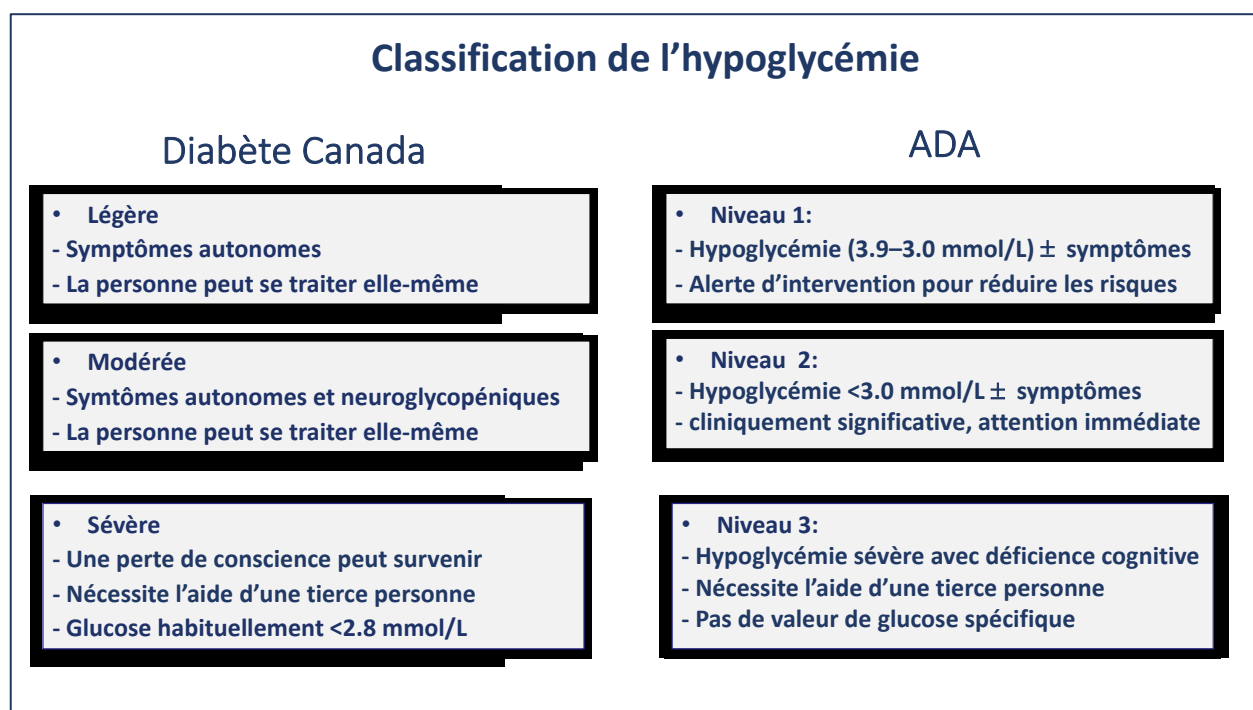
3.1 Définition et Fréquence

Historiquement depuis les années 1930 et jusqu'à présent, l'hypoglycémie est définie par la triade de Whipple : l'apparition des symptômes adrénergiques et/ou neuroglycopéniques (Tableau 2), l'abaissement de la glycémie sanguine et la résolution des symptômes suite à l'ingestion des glucides. C'est autour du seuil de 4 mmol/L que les symptômes d'hypoglycémie commencent à paraître dû à l'enchaînement des systèmes de contre-régulation physiologique de la glycémie telle la sécrétion d'adrénaline et du glucagon. Pour mieux définir l'hypoglycémie en diabète, les sociétés scientifiques y ajoutent aussi une classification des niveaux de la sévérité clinique de l'hypoglycémie (69, 70). À noter que chez certains patients, la perception des symptômes de l'hypoglycémie peut être atténuée ou absente au fil des années. Les classifications adoptées par Diabète Canada et par l'*American Diabetes Association* (ADA) à travers l'*International Hypoglycemia Study Group* sont résumés dans la figure 2 et incluent trois niveaux (deux pour l'hypoglycémie non-sévère et un pour l'hypoglycémie sévère): 1) hypoglycémie avec sévérité/alerte clinique légère; 2) hypoglycémie avec sévérité/alerte modérée et cliniquement significative; 3) hypoglycémie sévère qui nécessite l'aide d'une tierce personne. Pour le niveau 1 et 2, des seuils sont précisés seulement par l'ADA à 3.9-3.0 mmol/L pour le niveau 1 et < 3.0 mmol/L pour le niveau 2 avec ou sans symptômes. Alors que Diabète Canada indique uniquement que pour le niveau 3 d'hypoglycémie sévère, la valeur est le plus souvent < 2.8 mmol/L.

Tableau 1. – 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

Figure 11. – Classification de l’hypoglycémie selon Des sociétés scientifiques de diabète



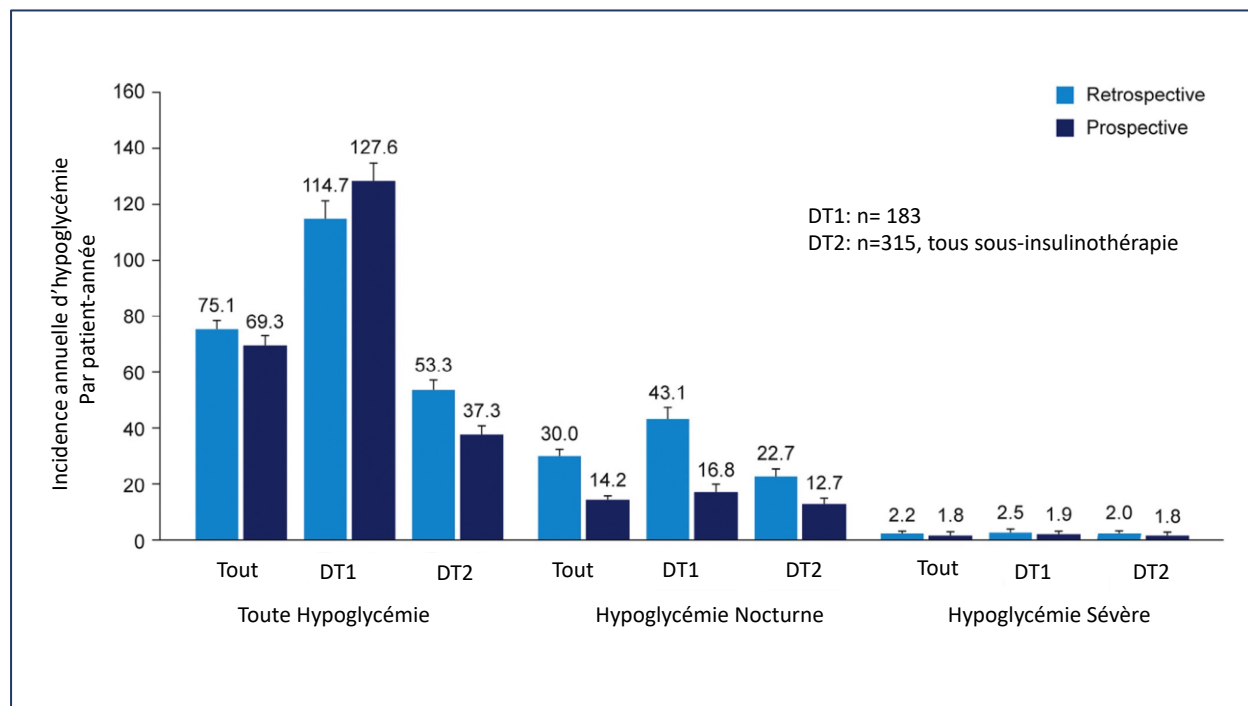
La fréquence de l’hypoglycémie demeure un fardeau dans la vie quotidienne des personnes vivant avec le DT1 et ce malgré les progrès technologiques dans les dernières décennies. On rapportait en moyenne une incidence de deux épisodes d’hypoglycémie non-sévère symptomatique par semaine (12). Mais ce chiffre est contesté dans les études plus récentes utilisant des SCG qui démontrent 0,76 épisodes par jour et une moyenne de 1,5 heures par jour passées en hypoglycémie (23, 29). Une autre étude du *JDRF Continuous Glucose Monitoring Group* a démontré que des

adultes et des adolescents, sous un traitement intensifié d'insuline, passaient en médiane 91 minutes (écart interquartile 27-188 min) par jour en dessous de 4 mmol/L (71). Les études utilisant la SGC ont démontré que même chez les patients avec une préservation des symptômes d'hypoglycémie une large fraction des épisodes d'hypoglycémie, en particulier nocturnes, n'était pas perçue par les patients (72).

Les épisodes d'hypoglycémie sévère surviennent en moyenne de 1,1 à 3,2 fois par patient/année avec un taux accru pour certains groupes de patients, en particulier les personnes qui ont une longue durée de diabète ou qui ont présenté un épisode d'hypoglycémie sévère récent (13).

La fréquence de l'hypoglycémie est moins reportée spécifiquement dans le cas de DT2 en particulier insulino-traité. Ceci est en partie dû aux différentes façons utilisées dans la définition de l'hypoglycémie dans les études de DT2 et l'hétérogénéité des participants et leurs types de traitement. On rapporte des taux de 0,6-0,8/semaine d'hypoglycémie non-sévère dans une étude Allemande (73). Parmi les 315 participants d'une cohorte Canadienne DT2 sous insulinothérapie (une ou plusieurs injections par jour), 63.5% rapportaient ≥ 1 épisode d'hypoglycémie non-sévère pendant 4 semaines d'observation prospective (74). Des incidences de 37,3 personnes-années pour l'hypoglycémie non-sévère et 1,8 personnes-années pour l'hypoglycémie sévère ont été calculés à partir des données prospectives de cette étude (74) . La figure 3 démontre les taux d'incidence annuelle des hypoglycémies (rapportées rétrospectivement et prospectivement) parmi les participants DT1 et DT2 insulino-traités dans cette cohorte canadienne. À noter que, pour cette étude, l'hypoglycémie a été définie par une glycémie capillaire < 3.1 mmol/L ou la présence de symptômes.

Figure 12. – Incidence d’hypoglycémie, cohorte canadienne, adapté de Aronson et al. (74)



Au Québec, un nouveau registre pour le DT1 a été lancé en avril 2019 faisant partie du projet BETTER qui a pour but de réduire le risque et le fardeau de l’hypoglycémie chez les personnes vivant avec le DT1. Selon des analyses préliminaires non-publiées (collecte de données jusqu’en décembre 2019), $2,4 \pm 3,8$ épisodes d’hypoglycémie ($\leq 3,9$ mmol/L) ont été reportés en moyenne sur les trois derniers jours. Une sous-analyse met en évidence plus d’épisodes reportés chez les utilisateurs de la technologie (Tableau 3). Ceci pourrait être expliqué soit 1) par une meilleure détection des épisodes non-symptomatiques avec la technologie ou 2) par un recours plus important vers la technologie par les patients et/ou leur équipe traitante en présence d’un risque de base plus élevé d’hypoglycémie.

Tableau 2. – Données BETTER incidence d’hypoglycémie

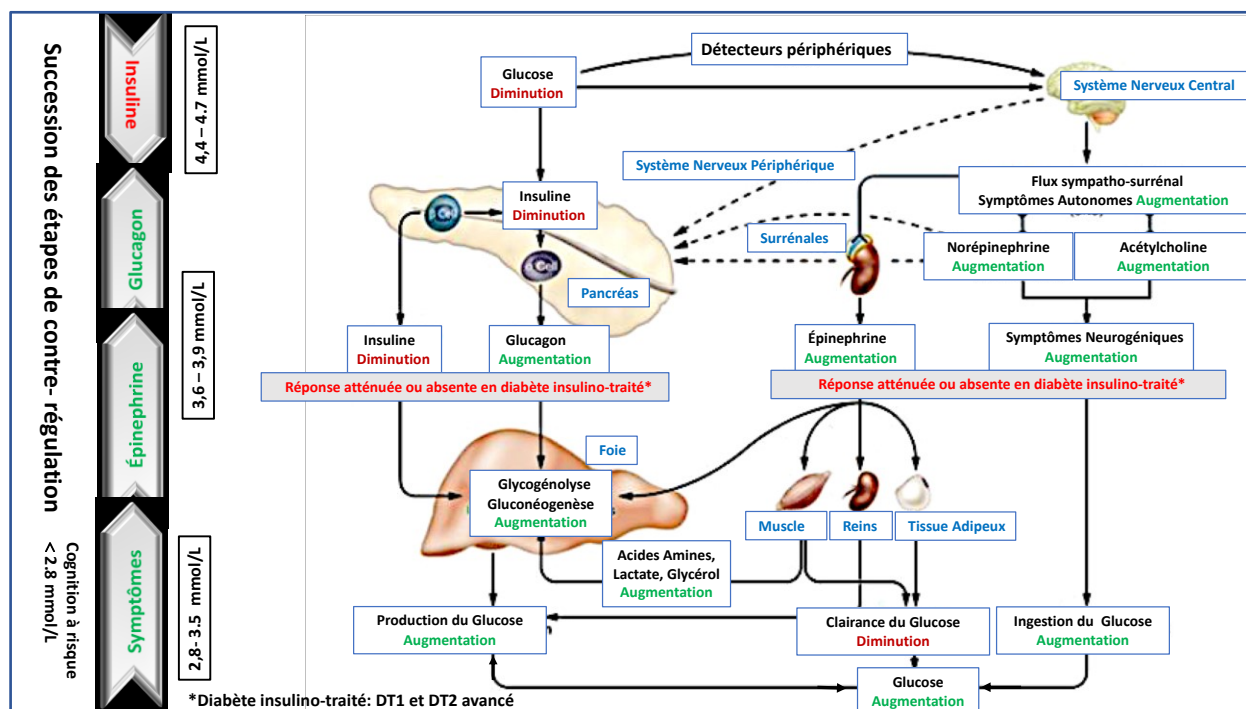
Tous les participants = 457: Nombre d’hypoglycémie $\leq 3,9$ mmol/L sur 3 jours	Pompes à insuline			SCG		
	Oui	Non	p	Oui	Non	p
	n= 219	n= 238		n= 365	n= 92	

2,38 ± 3.76	2,34 ± 4,00	1,76 ± 1,73	0,04	2,21 ± 3.32	1,37 ± 1,52	0,02
-------------	-------------	-------------	------	-------------	-------------	------

3.2 Physiologie

L'abaissement de la glycémie sanguine déclenche une série de réponses physiologiques et d'augmentation de la sécrétion des hormones de contre-régulation. Certaines de ces réponses et sécrétions sont atténuées ou absentes chez les personnes avec un diabète insulino-traité en particulier chez les patients qui ont présenté des épisodes répétés et rapprochés d'hypoglycémie. La figure 13 adaptée de Cryer et al. (75) résume la physiologie de contre-régulation de l'hypoglycémie. Les étapes impliquées dans la physiopathologie du diabète insulino-traité sont également soulignées.

Figure 13. – Contre-régulation de l'hypoglycémie adapté de (75)



Chez les sujets sans diabète, quand la glycémie atteint des valeurs dans la zone inférieure de la normale (glucose 4,4 et 4,7 mmol/L), la sécrétion de l'insuline est cessée. Dans un deuxième temps (glucose 3,6-3,9 mmol/L), le glucagon, la première hormone de contre-régulation, est libéré pour entrainer la production de glucose par le foie (gluconéogenèse et glycogénolyse) et les reins (12, 75). Aux mêmes seuils glycémiques, la sécrétion de l'épinephrine, le cortisol et l'hormone de

croissance, trois hormones hyperglycémiantes, est activée par les systèmes parasympathique, sympathique et surrénalien. Toutes ces hormones et mécanismes de contre-régulation contribuent à l'apparition des symptômes adrénergiques (par exemple tremblement ou sueurs) et/ou neuroglycopeniques (faiblesse, maux de tête) alerte la personne aux dangers de l'hypoglycémie et le pousse à consommer des glucides. En absence du glucagon ou en cas de sécrétion altérée, l'épinephrine devient un élément essentiel pour la défense contre l'hypoglycémie. Une sécrétion altérée de glucagon en réponse à la survenue d'une hypoglycémie est observée par exemple chez les patients qui ont une longue durée de diabète.

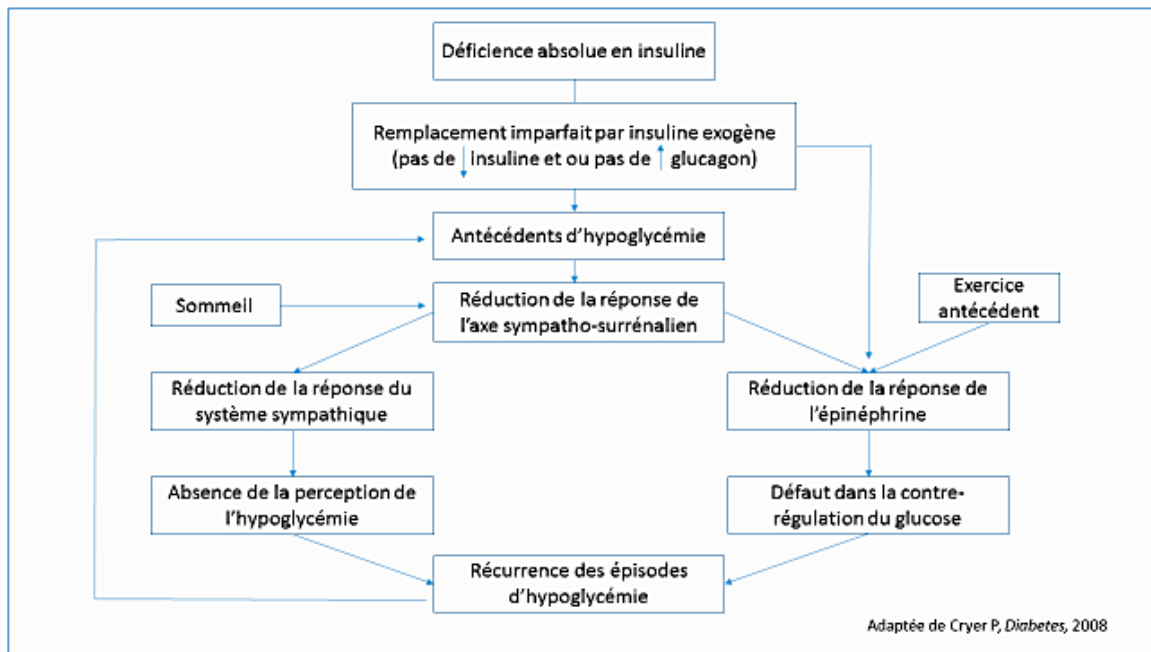
3.3 Physiopathologie en diabète

En cas de diabète insulino-traité, DT2 avancé et DT1 (même dans la première année suivant le diagnostic), plusieurs étapes de la contre-régulation sont dérégulées majorant le risque de survenue, de durée prolongée et de conséquences de l'hypoglycémie :

- 1) L'hyperinsulinisme iatrogénique : L'incapacité de réduire l'insuline exogène et sa concentration plasmatique en temps opportun quand la glycémie baisse est un des facteurs clés dans la survenue de l'hypoglycémie en diabète. Cette hyperinsulinisme relatif inhibe l'action de toutes les hormones de contre-régulation libérées en réponse à l'hypoglycémie, notamment l'effet du glucagon sur la production hépatique du glucose (12).
- 2) La dysfonction des cellules des îlots de Langerhans et l'effet sur la sécrétion du glucagon: Le fonctionnement optimal des cellules endocriniennes du pancréas dépend d'une certaine harmonie entre les différents types de ces cellules. L'absence des cellules bêta (destruction auto-immune ou autre) a un effet néfaste sur la signalisation des cellules alpha, productrices du glucagon (76). Celles-ci deviennent moins sensibles aux seuils de glycémie et aux signaux du système nerveux autonome pour assurer une sécrétion adéquatement élevée en cas d'hypoglycémie et suppression en cas d'hyperglycémie (77). La somatostatine, sécrétée par les cellules Delta qui inhibe la sécrétion des autres hormones tel le glucagon, reste relativement élevée en cas d'hypoglycémie (78, 79). La somatostatine ne joue pas un rôle important en cas d'hypoglycémie chez les sujets sans diabète avec fonction normale des cellules Bêta. Cependant, une action pharmacologique pour diminuer sa sécrétion dans un contexte d'hypoglycémie en diabète pourrait améliorer la libération de glucagon (17, 79, 80).

- 3) L'atténuation de la réponse de l'axe sympatho-surrénalien : Les mécanismes responsables de ce phénomène ne sont pas bien identifiés. En absence du glucagon, l'épinéphrine devient un élément essentiel de défense, donc sa diminution engendre un risque accru de l'hypoglycémie. Des facteurs pourraient offrir des explications à la diminution du flux sympathico-surrénalien comme le contrôle glycémique strict, l'âge avancé, la longue durée de diabète, la neuropathie et le sommeil (81).
- 4) La récurrence des épisodes d'hypoglycémie : la fréquence et la sévérité des épisodes d'hypoglycémie peuvent atténuer les réponses de contre-régulation face à des hypoglycémies ultérieures. Le défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies (*hypoglycemia-associated autonomic failure*) en est un exemple (Figure 14) (81). Les patients vivent alors un cercle vicieux d'hypoglycémies répétées : la réponse du système nerveux autonome est atténuée davantage après chaque nouvelle hypoglycémie. Avec le temps, ceci entraîne une diminution de la perception des symptômes par les patients (*hypoglycemia unawareness*) et compromet la défense comportementale de prise de glucides qui va favoriser la survenue d'un nouvel épisode et ainsi de suite créant un cercle vicieux (Figure 14) (81). Ainsi, les patients qui ont une perception atténuée des hypoglycémies ont six fois plus de risque de développer une hypoglycémie sévère (82). La prévention des épisodes d'hypoglycémie a le potentiel de rétablir, au total ou partiellement, la perception des symptômes d'hypoglycémie (83).

Figure 14. – Le défaut d’activation autonome associé aux hypoglycémies



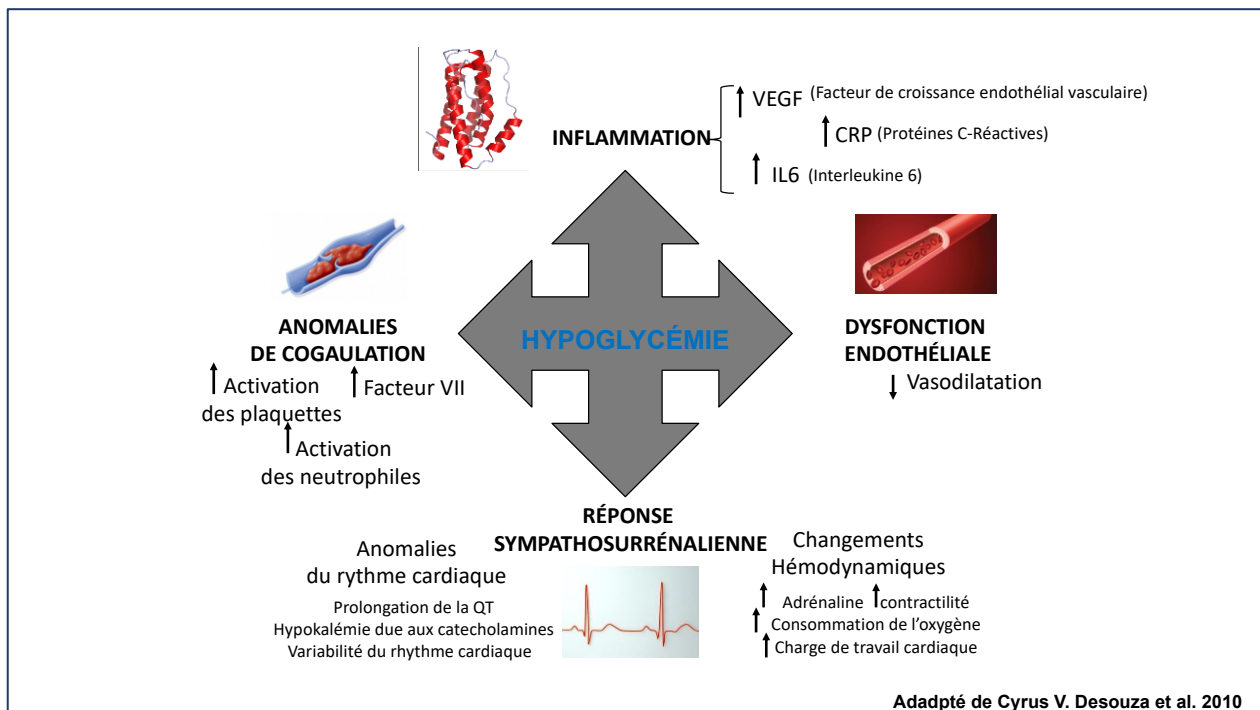
3.4 Effets et conséquences

L’hypoglycémie a des effets nocifs sur la vie quotidienne des personnes vivant avec le diabète insulino-traité. On distingue des conséquences aiguës et chroniques qui touchent trois aspects principaux soit la qualité de vie, la cognition et les risques cardiovasculaires. De plus, l’hypoglycémie engendre des coûts directs et indirects importants.

La qualité de vie et effets psychologiques: Les symptômes instantanés perçus (Tableau 2) durant et suite à une hypoglycémie sont à la base des morbidités physiques et psychologiques importantes qui affectent la qualité de vie de la personne touchée. La fatigue (du patient ou des proches par exemple parents d’enfants qui vivent avec le DT1), l’effet sur la productivité au travail, le risque d’accident automobile ou autre, l’effet sur la pratique de l’exercice avec une moindre pratique, l’anxiété, la crainte de l’hypoglycémie nocturne etc. sont quelques exemples (14, 84, 85). Par ailleurs, la peur de l’hypoglycémie peut compromettre le contrôle glycémique en général. Ceci est constaté chez les personnes qui craignent plus les symptômes de l’hypoglycémie et ses conséquences que les complications à long terme de l’hyperglycémie chronique (86).

Risque cardiovasculaire et mortalité : Les hypoglycémies pourraient aussi avoir un effet défavorable sur la santé cardiovasculaire et la mortalité et ceci autant pour les personnes vivant avec le DT1 que le DT2 (87-91). Les personnes atteintes de DT1 et ayant rapporté des hypoglycémies sévères au cours de l'année antérieure avait doublé leur risque un épisode de maladie cardiovasculaire et triplé celui de mortalité (toutes causes confondues) (92). Dans une autre étude, parmi les 1013 participants (21% DT1 et 79% DT2) suivis pour 5 ans, les patients qui avaient rapporté un épisode d'hypoglycémie sévère, présentaient une prévalence 3,4 fois plus élevée de mortalité, comparativement à ceux sans hypoglycémie sévère (88). La relation causale entre hypoglycémie et morbi-mortalité cardiovasculaire est fortement suspectée et pourrait être liée aux effets de l'hypoglycémie sur l'inflammation, les facteurs de coagulation, la réponse sympatho-surrénalienne, et la dysfonction endothéliale (Figure 15) (87). Il est aussi possible que les épisodes d'hypoglycémie sévère soient un marqueur de fragilité qui serait elle-même responsable de l'association avec la mortalité, en effet on observe aussi une relation entre les épisodes d'hypoglycémie sévère et des problèmes de santé avec peu ou pas de lien avec la glycémie tels que les problèmes dermatologiques et certaines infections (93-95).

Figure 15. – Mécanismes des effets cardiovasculaires de l'hypoglycémie adapté de (87)



La cognition : L'hypoglycémie peut avoir des effets aigus sur la cognition démontrant une atténuation de la concentration et du niveau d'alerte (risque accru de chute et ou blessures) et des manifestations neurologiques qui pourraient progresser vers des convulsions, coma, et même décès (14). Par ailleurs, l'effet chronique des épisodes d'hypoglycémie répétés sur la cognition (plusieurs domaines évalués) n'ont pas été clairement démontré chez les adultes selon le suivi de 18 ans des participants de l'étude DCCT (55). Une méta-analyse suggérait que le déclin cognitif chez les personnes avec le DT1 serait plutôt associé aux complications micro-vasculaires qu'aux épisodes d'hypoglycémies sévères. Prouver une association entre les troubles cognitifs et les hypoglycémies non-sévères est plus difficile compte tenu des multiples facteurs confondants tel l'âge, les méthodes de détection de ces épisodes (les épisodes non ressentis) et l'impact des autres comorbidités (Hypertension, etc.), etc. . Chez les patients plus âgés (majoritairement avec le DT2), on observe un association entre hypoglycémie et déclin cognitif sans que la relation causale ou encore que le sens de cette relation ne soient établis (96, 97). Chez les enfants, une association négative a été démontrée entre les hypoglycémies sévères et l'apprentissage et la mémoire et ce surtout chez les enfants qui ont leur diagnostic entre 4 et 7 ans (98). L'évolution de ces changements est lente et se traduit par une faible différence de 3 points dans le quotient intellectuel comparativement aux sujets sans diabète. Le développement cognitif et les changements aux niveau du cerveau seraient affectés pas seulement par l'hypoglycémie mais aussi par l'hyperglycémie et les variations glycémiques (99). Ainsi tant les hypo que les hyperglycémies pourraient affecter la cognition avec un effet modulateur important de l'âge sur le risque observé. Un risque plus important pour la cognition pourrait exister aux âges extrêmes de la vie.

3.5 La prévention

La prévention de l'hypoglycémie est primordiale dans la gestion du diabète. Une bonne compréhension des facteurs de risque et les conditions qui pourraient le majorer doit être assurée autant par les patients que par l'équipe soignante. Dans le tableau 4, les principaux facteurs de risque de l'hypoglycémie sévère sont cités pour le DT1 et le DT2 et ce selon les études recensées dans les lignes directrices de Diabète Canada (70). Ces facteurs de risque, comme les troubles cognitifs, les complications micro-vasculaires et surtout la non-perception de l'hypoglycémie et les épisodes répétés entre autres devraient être évalués pendant les visites de suivi. Une étude a démontré que seulement 15 % des patients discutaient de la fréquence de leurs épisodes

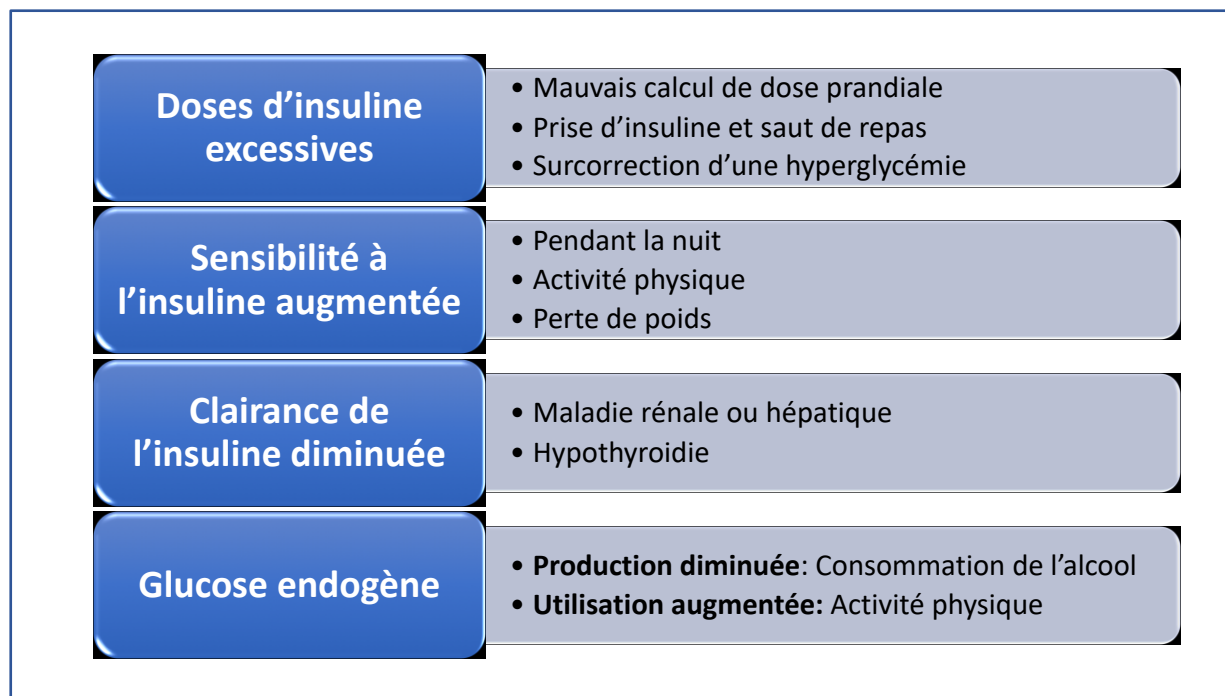
d'hypoglycémie lors des suivis réguliers et que les professionnels de la santé pensent souvent qu'ils n'ont pas une perception exacte de cette fréquence (100).

Tableau 3. – Les principaux facteurs de risque d'hypoglycémie sévère

T1D	T2D
Un épisode antérieur	Âge avancé
HbA1c < 6,0 %	Trouble cognitif grave
Diabète de longue durée	Faibles connaissances médicales et insécurité alimentaire
Neuropathie autonome	Atteinte rénale et hépatique
Non-perception de l'hypoglycémie	Non-perception de l'hypoglycémie
Adolescence	Une hausse d'HbA1c
Âge préscolaire	La durée de l'insulinothérapie

De plus, l'hypoglycémie iatrogénique est souvent précipitée par certaines conditions qui sont associées à une hyperinsulinémie absolue ou relative (Figure 16). Ces situations sont dues à des dosages excessifs d'insuline, ou une diminution de la clairance d'insuline ou augmentation de sa sensibilité et augmentation d'utilisation ou diminution de production du glucose endogène (Figure 16). Les personnes sous insulinothérapie ont besoin d'apprendre et de recevoir des rappels fréquents sur ces conditions. Il importe de les éviter et d'anticiper les ajustements des doses d'insuline et/ou de consommation des glucides au besoin. Une étude qualitative a examiné les caractéristiques et les comportements des personnes vivant avec le DT1 et qui présentent des antécédents d'hypoglycémie sévère récurrente via des entrevues standardisées (101). Trois thèmes ont émergé, dont les troubles cognitifs induits par l'hypoglycémie et les facteurs comportementaux et psychologiques : Les patients portaient peu d'attention au problème même s'ils commençaient à ressentir des symptômes d'hypoglycémie, évaluaient mal leurs risques, soulignaient l'embarras associé au diagnostic et au traitement dans un contexte social et enfin s'inquiétaient de l'hyperglycémie de rebond (101).

Figure 16. – Conditions liées à une hyperinsulinémie absolue ou relative et hypoglycémie



Un apprentissage et des révisions régulières des modalités d'ajustement de l'insulinothérapie avec une bonne éducation des patients sont donc nécessaires et incontournables. Certains types d'insulinothérapie et le recours à la technologie ont démontré, à différents degrés, des effets favorables pour la prévention de l'hypoglycémie (20, 102). Les analogues de l'insulines réduisent les hypoglycémies comparativement aux insulines régulières surtout les hypoglycémies nocturnes pour les analogues de longue durée d'action (103, 104). Les pompes à insuline offrent aussi plus de flexibilité pour les ajustements des doses d'insuline que les injections multiples et permettent de réduire l'hypoglycémie chez certains patients (20, 102). Un jumelage des injections multiples ou des pompes à insuline avec les SSCG permet de réduire la fréquence des hypoglycémies (105) surtout pour les pompes avec l'option de suspension automatique de l'insuline et/ou avec les systèmes de SSCG dotés d'alarmes. Les systèmes technologiques les plus avancés à date sont ceux du pancréas artificiel mono et bi-hormonal qui pourraient diminuer le risque de l'hypoglycémie

sans compromettre le contrôle glycémique (102). Le rôle des différentes technologies dans la prévention de l'hypoglycémie est abordé en détails dans le chapitre 4.

Donc, les principales étapes pour la prévention de l'hypoglycémie consistent à reconnaître le problème et les conditions qui majorent le risque de l'hypoglycémie ainsi qu'une révision fréquente de l'insulinothérapie (type et doses), la mise en place de systèmes qui facilitent la prédiction et le diagnostic tels que la SSCG accompagnée d'une bonne éducation et de communications régulières et transparentes entre patients et professionnels de la santé.

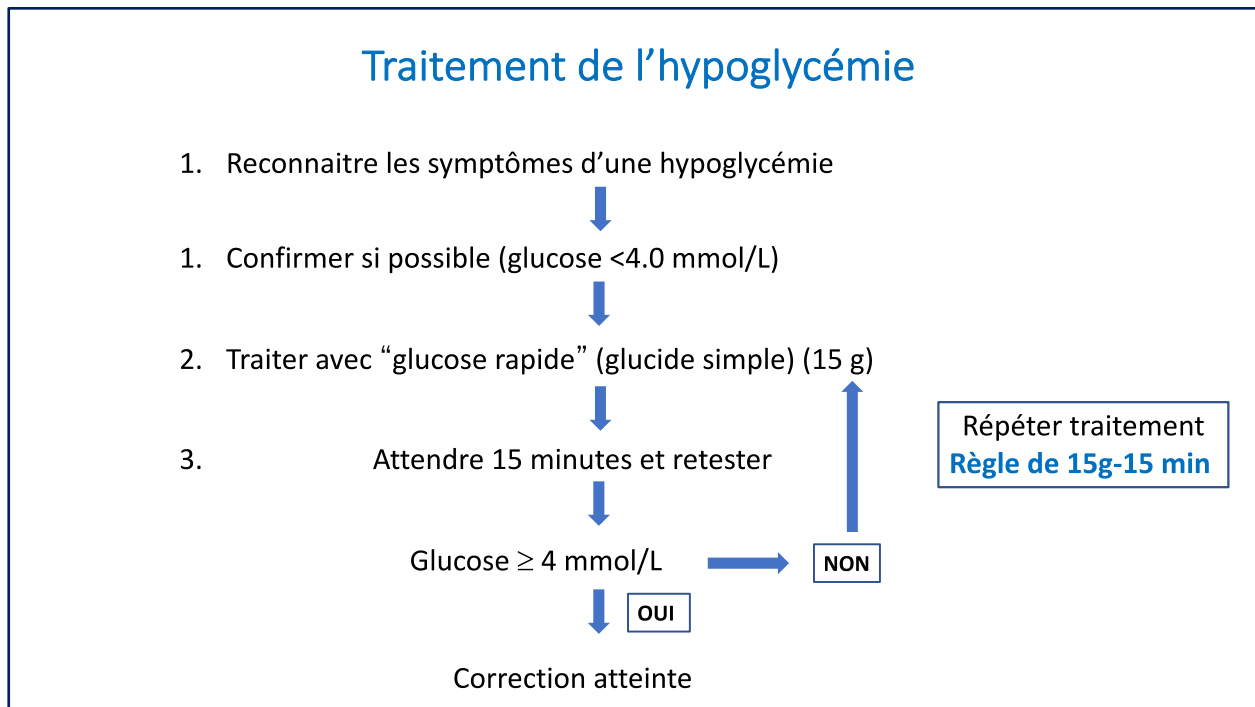
3.6 Traitement de l'hypoglycémie

3.6.1 Recommandations pour les hypoglycémies non-sévères

Il importe de reconnaître une hypoglycémie sans délai et de corriger le taux de glucose à un niveau sécuritaire le plus rapide possible pour soulager les symptômes et éviter les accidents liés à la progression de l'hypoglycémie (69, 70). L'autre objectif est d'éviter les sur-corrrections et les hyperglycémies de rebond suite à la consommation excessive du glucose.

À ce jour, pour le traitement d'un épisode d'hypoglycémie, les recommandations selon les lignes directrices canadiennes consistent à distinguer les symptômes de l'hypoglycémie, la confirmer par une glycémie capillaire (< 4 mmol/L), et consommer 15 g de glucose (monosaccharide)(70) . Une attente de 15 minutes est requise avant de remesurer la glycémie et répéter le traitement si elle reste < 4 mmol/L; la règle de 15 g- 15 min (Figure 17).





Figure 17. – Recommandations pour le traitement de l’hypoglycémie non-sévère



Ces étapes de traitement de l’hypoglycémie non-sévère sont universelles avec des différences mineures. Par ex, les recommandations aux États-Unis suggèrent une ingestion de 15 à 20 g de glucose ou n’importe quelle forme de glucides qui contiennent du glucose (69). Des exemples de portions de 15 g de glucose sont cités dans la figure 18 (70). Les comprimés de glucose restent le traitement de choix étant donné que la montée de la glycémie dépend de la quantité du glucose plutôt que celle des glucides dans un aliment (106). De plus, il faut éviter des aliments contenant des lipides qui pourraient retarder l’effet de traitement par exemple en réduisant la vitesse de la vidange gastrique ou encore des glucides complexes qui nécessitent une digestion avant absorption. Après la correction de l’hypoglycémie, au besoin par exemple si le prochain repas se trouve dans une heure ou plus, une collation ou un repas est conseillé pour réduire le risque de récurrence de l’hypoglycémie (70).

Figure 18. – Sources de glucose pour le traitement des hypoglycémies non-sévère

Exemples de 15g de glucides simples

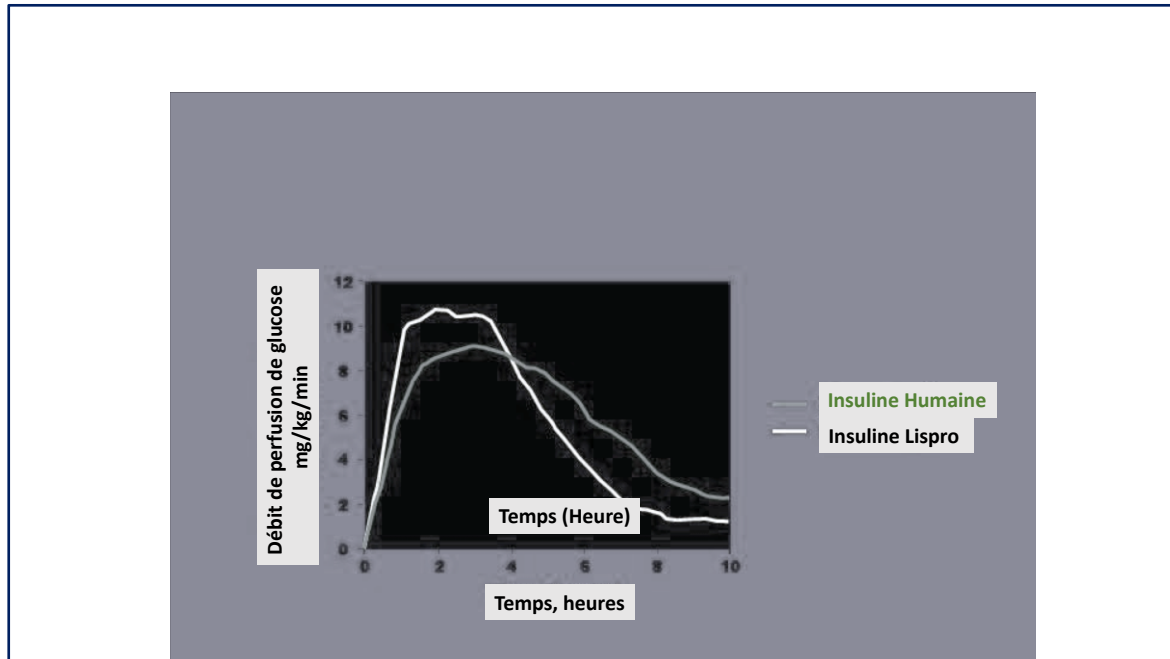
- 15 g of glucose Dex4 
- 15 mL (3 cuillères à thé) ou 3 paquets de sucre dissous dans l'eau 
- 150 mL de jus ou boisson gazeuse 
- 6 bonbons LifeSavers (1 ¼ 2,5 g de glucides) 
- 15 mL (1 cuillères à thé) de miel

Efficacité des recommandations

Peu d'études approfondies ont posé les questions sur le traitement de l'hypoglycémie par consommation de glucose. Les recommandations sont principalement basées sur les opinions des Experts et certaines anciennes études (petits échantillons) menées chez des personnes traitées par les insulines humaine ou porcine régulières avant le recours aux insulines analogues et à l'insulinothérapie intensive (69, 70, 107, 108). Les études citées dans les lignes directrices de Diabète Canada ont été publiées entre les années 1984 et 1998: Dans la première étude, l'hypoglycémie était induite durant un clamp avec une insuline porcine régulière intraveineuse et l'hypoglycémie à 3 mmol/L était corrigée de 1.1 mmol/L 15 à 20 minutes après consommation de 20 g de glucose sous la forme de comprimés (9 participants) (107). Des épisodes d'hypoglycémie spontanée surveillés avec des glycémies capillaires chez 3 participants (26 épisodes au total), ont été traités avec 20 g de glucose et corrigées suivant une augmentation de la glycémie de $1,8 \pm 0,2$ mmol/L à 20 minutes (107). Dans une autre étude, les participants avaient une courte durée de diabète de 0.9 ± 1.2 années et l'hypoglycémie était induite en utilisant une insuline humaine

régulière par voie intraveineuse (0,2 U/Kg) (108). Pour les 6 participants qui ont reçu 15 g de comprimés de glucose, la glycémie augmentait de 1.8 ± 0.1 mmol/L à 15 minutes avec résolution de l'hypoglycémie. Ces études sont limitées par la petite taille des échantillons, l'utilisation des insulines régulières et la voie intraveineuse utilisée pour l'induction de l'hypoglycémie. D'un part, depuis la DCCT, l'insulinothérapie intensive est devenue le standard de traitement ce qui n'était pas le cas au moment où la majorité de ces études ont été conduites il y a 30 à 40 ans (9). D'autre part, de nos jours, la majorité des patients se traitent avec des analogues de l'insuline qui présentent un profil pharmacocinétique d'administration sous-cutanée différent de celui des insulines régulières utilisées à cette époque (18, 109). Par exemple, la figure 19 démontre la différence de débit de perfusion de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie à 5 mmol/l après une injection sous-cutanée de 18 unités d'insuline lispro (analogue) comparativement à une insuline humaine régulière. Bien que l'étude soit réalisée chez des sujets sains et sans diabète, elle met en relief la différence de l'apport nécessaire en glucose basé sur le poids corporel suite à l'injection de chacune de ces insulines (18, 109). Il est donc possible que les nouvelles modalités de traitement (nouvelles insulines, insulinothérapie plus intensive, etc.) aient un impact sur les modalités de traitement des épisodes d'hypoglycémie non-sévère établis il y a plus de 40 ans.

Figure 19. – Insuline humaine régulière et de l’analogue de l’insuline Lispro, adapté de (18)



Comparaison des besoins de perfusion de glucose : 18 unités d’insuline humaine régulière et de Lispro

Une autre façon d’évaluer la pertinence des lignes directrices dans un contexte de traitement moderne serait d’étudier les pratiques des patients pour traiter leurs hypoglycémies spontanées dans des conditions de vie réelle. Même à ce niveau, le nombre d’études est limité. Deux études basées sur des questionnaires rétrospectifs ont démontré que seulement 32 à 50 % des patients respectaient les recommandations pour le traitement de l’hypoglycémie (7, 110). Une ingestion de plus de 20 g de glucides dans les 15 à 20 minutes suivantes (sur-correction) avait été reportée par 21 à 38 % des patients (7, 110). Dans une étude chez des patients avec DT1 et DT2 insulino-traités, une tendance de sous-correction a été notée chez les patients les plus âgés (111). Les raisons pour lesquelles certains patients sur-corrigeaient leur hypoglycémie ont été examinées à travers des entrevues dans le contexte de l’étude DAFNE (112). Les comportements tels que la panique, une faim énorme, et la désorientation étaient soulignés dans cette étude comme facteurs associés à une sur-correction de la glycémie (112). Également, selon une revue extensive de la littérature la peur de l’hypoglycémie a des effets majeurs sur la vie et les pratiques des sujets vivant avec le DT1,

dans un contexte d'hypoglycémie elle serait associée à une consommation de plus grande quantité de glucides (85).

Une plus récente étude prospective incluait 121 adultes avec T1D qui complétaient un journal alimentaire et un registre de glycémie et de doses d'insuline pour colliger les épisodes d'hypoglycémie avec leur traitement par consommation de glucides (29). Parmi les participants, 73% consommaient plus de 20 g de glucides dans les 15 minutes suivant la documentation d'une hypoglycémie (définie comme glycémie < 4,0 mmol/l ou 4,0 à 5,0 mmol/l avec des symptômes). L'apport initial en glucides pour traiter les hypoglycémies était de 32 ± 24 grammes. Les jeunes et les patients les plus préoccupés par la peur de l'hypoglycémie sur traitaient plus fréquemment leurs hypoglycémies (29). Cette étude supporte les observations des études rétrospectives susmentionnées et soulignent un manque d'adhérence aux recommandations de traitement des hypoglycémies par la majorité des patients.

Deux possibilités pourraient expliquer la tendance à sur-corriger les hypoglycémies :

- 1) L'effet néfaste des symptômes de l'hypoglycémie et leur impact négatif sur le déroulement des activités quotidiennes des individus. Ceci inciterait les personnes à consommer plus de glucides dans le but de ramener leur glycémie dans les valeurs normales le plus rapidement possible. Cette pratique pourrait engendrer les inconvénients liés aux hyperglycémies de rebond qui sont associées à un risque accru de stress oxydatif et dysfonction endothéliale (113), à une détérioration du contrôle du diabète et à la prise excessive de calories. Cet excès d'apport calorique ne serait pas sans impact négatif chez les personnes avec DT2 sous insulinothérapie intensive qui souvent ont un surpoids ou obésité avec une résistance à l'insuline. Par exemple, dans une étude prospective (29), les apports en glucides pour traiter les épisodes d'hypoglycémie représentaient presque 10% des apports caloriques totaux. La prévalence de surpoids et d'obésité a augmenté considérablement chez les personnes vivant avec le DT1 (66) et il est possible que le traitement des épisodes d'hypoglycémies contribue à cette tendance (114).
- 2) L'inconvenance de l'approche « *one-size-fits-all* » des recommandations de traitement de l'hypoglycémie. Il semble intuitif de penser qu'une approche unique ne serait pas efficace indépendamment des multiples facteurs qui pourraient influencer le métabolisme du glucose et la réponse à la correction. Parmi ces facteurs, on pourrait citer la glycémie atteinte au moment de traitement, le poids d'une personne, le degré d'insulinémie et

l'insuline active, la pratique d'une activité physique, la proximité et type d'un repas, la consommation de l'alcool etc. Ainsi, une évaluation plus rigoureuse de l'efficacité de ces recommandations qui concernent la complication la plus fréquente du diabète est justifiée et nécessaire.

Notre groupe a mené une analyse secondaire des bras de contrôle (traitement par pompe à insuline géré par les patients) de trois essais cliniques menés dans un institut de recherche sous des conditions standardisées pour la détection et le traitement des épisodes d'hypoglycémie (28). En se basant sur des glycémies plasmatiques (échantillonnage très fréquent), 16 à 21 g de glucides étaient consommées si la glycémie plasmatique était $<3,3$ mmol/L avec symptômes ou $<3,0$ mmol/L sans symptômes. Les essais cliniques incluaient 27 participants vivant avec le DT1 et sous pompe d'insuline qui ont développé un total de 48 épisodes d'hypoglycémie. Le temps de correction d'une hypoglycémie ($> 4,0$ mmol/L) était de $19,5 \pm 12,0$ minutes avec une augmentation de la glycémie de $0,85 \pm 0,66$ mmol/L à 15 minutes post traitement (28). Seulement 32 % des épisodes étaient résolues à 15 minutes. Une analyse de régression sur les données de ces épisodes montrait qu'une glycémie $<3,2$ mmol/L était associée à une augmentation plus lente de la glycémie plasmatique post traitement (28). Ainsi cette étude suggère que la règle des 15g de glucides ne permet pas dans la majorité des cas une correction d'un épisode d'hypoglycémie en 15 minutes.

Suite et ou en parallèle aux études observationnelles qui ont mis en question l'efficacité de ces recommandations de « 15 g- 15 min » de traitement de l'hypoglycémie, certaines études ont tenté de comparer et tester d'autres approches. Par exemple, une étude Australienne a randomisé 92 adultes pour comparer quatre stratégies de traitement d'une hypoglycémie spontanée (115) : les personnes se traitaient avec 10 g ou 20 g de glucose (solution liquide) lorsque la glycémie capillaire était $< 3,5$ mmol/L avec répétition de la dose à 5 minutes ou 10 minutes si la glycémie capillaire n'est pas remontée au-dessus de 3,5 mmol/L. La stratégie de 20 g avec répétition à 10 minutes (28 participants) était la plus efficace et se traduisait par une correction de l'hypoglycémie chez 89,3% des participants à 10 minutes et chez les 10,7% restants après répétition de traitement et résolution de l'hypoglycémie à 20 minutes (115). Une autre étude a investigué l'ajustement de traitement de l'épisode d'hypoglycémie en fonction du poids corporel et a comparé trois stratégies de 15 g ou 0,2 g/Kg ou 0,3 g/kg de glucose (en forme de comprimés) pour une glycémie capillaire < 4 mmol/L avec au besoin une répétition du traitement après 10 minutes si la glycémie n'atteignait pas une valeur ≥ 4 mmol/L (116). La consommation de 0,3g/kg de glucose avec répétition à 10 minutes

était la plus efficace sans produire une hyperglycémie de rebond. La glycémie augmentait de $1,5 \pm 1,2$ mmol/L à 10 minutes (glycémie de base au moment de traitement $3,2 \pm 0,5$ mmol/L) en comparaison à 1,1 et 1,2 mmol/l avec les 2 autres stratégies (116). Une répétition de traitement était nécessaire pour 30% des épisode avec la stratégie de 0,3g/kg contre 39% et 37% pour les stratégies de 0,2 g/Kg et 15g, respectivement. Une observation reportée par les auteurs est qu'un second traitement était le plus souvent nécessaire quand la glycémie de base au moment de traitement était < 3.1 mmol/L, suggérant qu'un traitement initial avec 0,6g/Kg de glucides aurait pu être plus efficace dans ce cas (116). Puisque la définition du seuil de traitement et de résolution d'une hypoglycémie pour ne pas répéter ce traitement est différente d'une étude à l'autre, la comparaison des différentes stratégies des différentes études est difficile. De plus, ces études se basent sur des glycémies capillaires ce qui empêche l'étude détaillée de l'évolution de la glycémie dans une ou deux heures suivant le traitement et ne permet pas de détecter une éventuelle hypoglycémie rebond. Ces études sont importantes du fait qu'elles se déroulent en condition de vie réelle et d'hypoglycémie spontanée mais elles ne permettent pas des analyses plus rigoureuses incluant les concentrations de l'insuline et des hormones de contre-régulation en réponse à une hypoglycémie et son traitement sachant aussi que la glycémie capillaire reste moins précise que la glycémie plasmatique.

3.6.2 Recommandations pour les hypoglycémies sévères

En cas d'hypoglycémie sévère quand la personne est incapable de se traiter, l'état de conscience de la personne détermine la conduite à adopter. Si la personne est consciente et capable d'avaler sans risque d'aspiration, les recommandations pour le traitement d'une hypoglycémie non-sévère doivent être appliquées mais avec 20 g de glucides initialement au lieu de 15g (70). En cas de perte de conscience, 1 mg de de glucagon sous-cutané ou intramusculaire ou 3mg de glucagon nasal doivent être administrés le plus rapidement possible. À noter que le glucagon nasal a été approuvé au Canada en début de 2020 après que des études de non-infériorité et de phase III ont démontré son efficacité dans le traitement de l'hypoglycémie sévère (117-119). Le glucagon entraîne une augmentation importante de la glycémie de 3,0 à 12,0 mmol/L en 60 minutes. Cependant, son effet est moindre en cas de consommation de plus deux boissons alcoolisées dans les heures précédant l'hypoglycémie ou en cas de jeûne prolongée ou maladie hépatique avancée (70). Les personnes diabétiques devraient garder du glucagon en leur possession et les proches doivent apprendre à

administrer le glucagon. La forme nasale facilite grandement l'utilisation du glucagon par un proche.

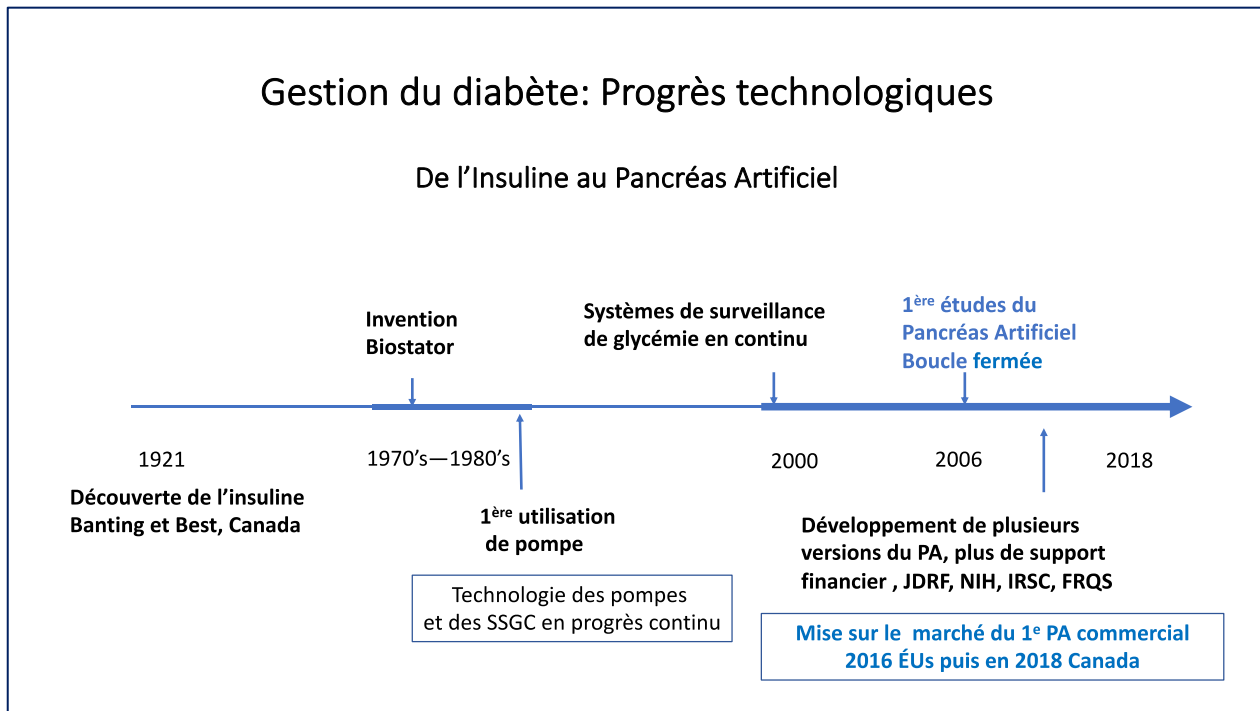
EN RÉSUMÉ, malgré l'apparition de nouvelles formes d'insuline (analogues rapides et lents) et de nouvelles technologies (SSGC, pompes à insuline) l'hypoglycémie reste un problème fréquent, souvent quotidien, engendrant des effets indésirables multiples et significatifs chez les personnes insulino-traitées. L'optimisation des solutions thérapeutiques est requise pour minimiser le risque de cette complication.

Pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie, la revue de la littérature démontre que le traitement de l'hypoglycémie de façon rapide et efficace n'est pas garanti en suivant les recommandations actuelles de traitement de l'hypoglycémie (la règle de 15g – 15minutes). L'essai clinique qui pourrait répondre à la question de la meilleure stratégie pour traiter les hypoglycémies est difficile à concevoir et à réaliser puisque de multiples facteurs peuvent influencer la réponse glycémique. Une étude dans des conditions standardisées permettra de contrôler la plupart de ces facteurs et constitue une 1^e étape logique avant de valider l'approche la plus prometteuse dans des conditions de vie réelle.

Chapitre 4 - Technologie et diabète

Au fil des années, la technologie a permis une amélioration significative de la gestion globale du diabète. Le rythme des progrès technologiques a été, particulièrement, rapide dans les trois à quatre dernières décennies. De l'introduction des pompes à insuline dans les années 1980 et des capteurs de glycémie en continu au début des années 2000 jusqu'au développement le plus récent des systèmes de pancréas artificiel externe, les options technologiques continuent à bonifier la gestion du diabète (Figure 19). Une description de ces différentes technologies ainsi que leurs efficacités et défis cliniques a fait le sujet d'une revue extensive de la littérature au début des projets de cette thèse et elle est présentée au chapitre 7 (section 7.1- Article 1). Donc, la présente section inclue un résumé et une mise à jour sur les dernières connaissances en technologie qui ont évolué pendant que les projets de cette thèse étaient en cours.

Figure 20. – Historique de la technologie en diabète



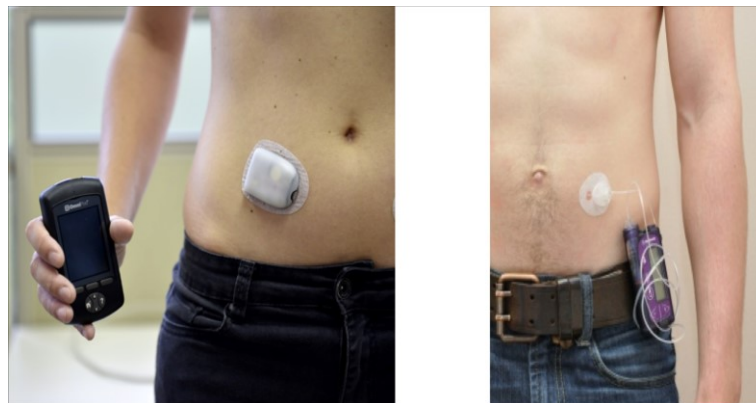
4.1 Pompes à insuline

La pompe à insuline est un dispositif qui permet une perfusion sous-cutanée et continue d'insuline.

Deux principaux modèles sont disponibles (Figure 20) :

- 1) Pompe conventionnelle avec un réservoir d'insuline qui est lié à un cathéter sous-cutané par une tubulure ;
- 2) Pompe patch avec un réservoir d'insuline collé directement sur la peau et doté d'un cathéter sous-cutané (120).

Figure 21. – Principaux types de pompe à insuline (crédit photo IRCM)



Exemples des deux types de pompes actuellement disponibles.
Droite: Pompe conventionnelle avec tubule
Gauche: Pompe patch sans tubule avec dispositif de gestion personnel

Les pompes utilisent uniquement les insulines à action rapide (aspart, fiasp, lispro ou glulisine) pour combler les besoins quotidiens des patients. Une partie est infusée en continu pour remplacer la sécrétion basale de l'insuline. À ce débit basal, s'ajoutent des bolus avant les repas en fonction du contenu en glucides (Figure 10, chapitre 1). L'avantage principal des pompes comparativement aux injections multiples est que les débits basaux et les bolus peuvent être individualisés, tant en quantité qu'en fonction du temps de la journée (121). Ceci assure une flexibilité des doses d'insuline en fonction des besoins qui varient d'une heure ou d'un jour à l'autre et/ou en fonction de certaines conditions, jeun, maladie, activité physique etc. La programmation des pompes est devenue plus sophistiquée au fil des ans. Par exemple, de nos jours, les pompes à insuline offrent plusieurs sélections de profils d'administration (par exemple pour les jours avec et sans activité

physique), une estimation de l'insuline à bord (estimation de l'insuline déjà injectée mais pas encore absorbée) ainsi qu'un calculateur de bolus de repas ou encore de correction d'hyperglycémie (13). En comparaison aux injections multiples, la pompe à insuline permet un meilleur contrôle glycémique pour les patients avec le DT1 (confirmé selon revue systémique Cochrane et méta-analyse, HbA1c diminution de 0,3%) (22, 120) et diminue le risque d'hypoglycémie sévère (22); l'évidence étant démontrée surtout chez les personnes à plus haut risque avec une perception altérée des hypoglycémies. La pompe a également son intérêt dans le traitement du DT2 avancé insulino-dépendant avec une réduction de 26% des besoins d'insuline et de 0,4% de l'HbA1c selon les résultats d'une méta-analyse (122, 123).

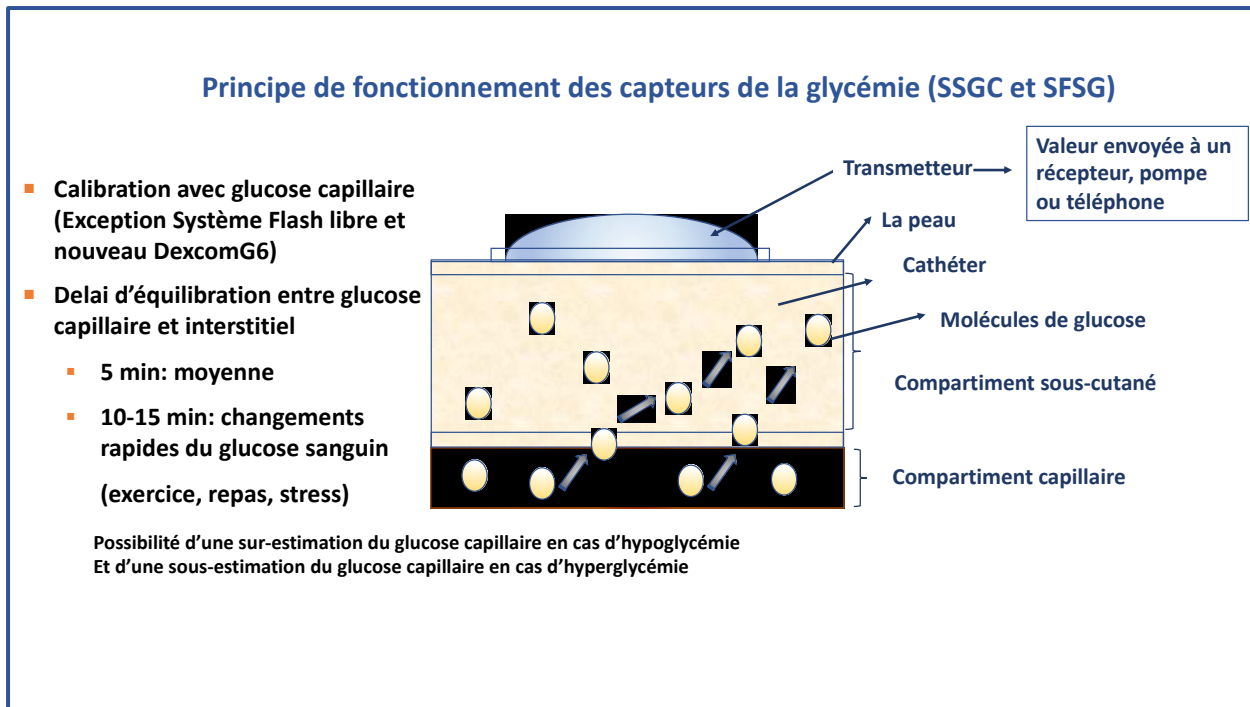
Malgré l'efficacité clinique prouvée, les taux d'adoption des pompes à insuline sont très variables; c'est en grande partie lié aux coûts élevés en comparaison aux injections multiples mais d'autres facteurs sont aussi en cause. L'utilisation des pompes engendre des effets secondaires et des difficultés techniques qui ne seraient pas négligeables pour certaines personnes en plus de devoir porter la pompe sur soi en tout temps. La visibilité possible de la pompe implique une visibilité du statut diabétique qui peut être gênante pour les patients; la pompe peut aussi interférer avec les activités du patients (certains sports, vie sexuelle, etc.). Les effets secondaires peuvent être classés en problèmes du set de perfusion ou de cathéter, réactions cutanées, événements indésirables métaboliques et problèmes de logiciel de pompe. Ces événements indésirables sont fréquents et peuvent survenir chez 40% des utilisateurs chaque année mais ils ne nécessitent une hospitalisation que dans de très rares cas (124). Il importe donc d'avoir une bonne compréhension et une exploration des perceptions et expériences des utilisateurs des pompes à insuline. Ceci permet tant aux professionnels de la santé d'accompagner leurs patients dans leurs choix et gestion de diabète qu'à l'industrie d'améliorer les fonctions des pompes à insuline et d'optimiser l'adoption de cette technologie.

4.2 Surveillance de la glycémie en continu dans le fluide interstitiel

L'autosurveillance de la glycémie est un aspect essentiel d'une bonne gestion du diabète insulino-traité et une plus grande fréquence de la mesure des glycémies est associée à une baisse d'HbA1c tant dans le DT1 que le DT2 (125, 126). Cependant, la fréquence des glycémies capillaires est désagréable pour les patients avec une moyenne recommandée de 4-5 mesures/jour et plus en cas d'hypo- ou hyperglycémie tout en n'assurant pas un profil détaillé de la glycémie. Ce problème est en bonne partie résolu avec la percée technologique des SSGC et SFSG permettant de mesurer les

glycémies dans le fluide interstitiel sous-cutané. Pour la mesure du glucose interstitiel, un capteur sous-cutané mène une réaction chimique de façon quasi constante (toutes les 5-15 minutes) et envoie la valeur via un transmetteur attaché à la peau à la pompe ou à un récepteur indépendant (Figure 21) (127).

Figure 22. – Les capteurs des dispositifs de la surveillance de la glycémie en continu



Les SSGC donnent un profil glycémique sur 24 heures et ont des alarmes jumelées à des tendances glycémiques pour prévoir les épisodes hyper- ou hypoglycémiques (127). Tandis que les SFSG ne permettent pas l'option des alarmes car le capteur porté sur le bras doit être balayé par le récepteur ou un téléphone cellulaire pour afficher la valeur du glucose. Certains modèles de SSGC nécessitent des calibrations des capteurs avec des glycémies capillaires au moins deux fois/jour pour maintenir leur fiabilité et nécessitent un remplacement des capteurs aux 6-7 jours. Par contre, les nouvelles générations de certains modèles de SSGC (exemple Dexcom G6) et les SFSG sont calibrés par le fabricant et ne requièrent plus des piqûres capillaires (128). La durée de vie des capteurs des SFSG est de 14 jours et celle des nouvelles générations SSGC est de 10 jours. La mesure du glucose interstitiel demeure une estimation du glucose capillaire dépendamment de la stabilité de ce dernier et la vitesse avec laquelle un équilibre s'établit entre les compartiments de fluides interstitiels et sanguins. Par conséquent un délai existe entre les valeurs sanguines et

interstitielles et ce délai sera plus important en cas de fluctuation rapide de la glycémie sanguine par ex. en postprandial ou en lien avec une activité physique (129). Les lecteurs de glycémie disposent de plusieurs algorithmes pour interpréter les signaux et les transformer en une estimation du glucose sanguin. On compte : des algorithmes de calibration, de filtrage des signaux, 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 hyperglycémiques (130). La performance des capteurs (et de leurs algorithmes) s'est améliorée significativement depuis l'apparition des premiers dispositifs sur le marché. On parle d'une moyenne de différence absolue relative (MARD) au glucose sanguin qui est passée de 20 % avec les dispositifs de 1^e génération à environ 9 % avec les nouvelles générations (24). Pour ces dernières générations la différence moyenne est comparable à celle observée avec la majorité des appareils de glycémie capillaire.

L'efficacité clinique des SSGC est confirmée chez une vaste population de personnes vivant (enfants et adultes) avec le DT1 ou le DT2 (131-133). L'utilisation d'un SSGC a permis de diminuer l'HbA_{1c} de 0,3% tout en réduisant le temps passé en hypoglycémie chez les patients sous injections multiples ou sous pompe, selon une méta-analyse de 11 études (134). Cependant, l'utilité clinique des SSGC nécessite un usage fréquent (70-80% du temps) et non pas occasionnel. Avec l'amélioration des couvertures d'assurances, le port régulier des capteurs de SCGC est de plus en plus fréquent ce qui devrait faciliter l'atteinte des bénéficiaires. En termes de résultats cliniques, une récente revue de la littérature a démontré que l'utilisation des SFSG est associée à une réduction significative du taux d'HbA_{1c}, notamment chez les patients présentant un contrôle glycémique sous-optimal et une réduction du temps passé en hypoglycémie (135). Une non-infériorité des SFSG par rapport à d'autres SSCG disponibles sur le marché a été aussi observée. Les taux d'adoption de cette technologie n'était pas optimale malgré l'efficacité clinique mise en évidence. Le coût élevé, certaines difficultés technologiques (surtout les anciens modèles) et la quantité d'information générée pourraient expliquer les faibles taux d'utilisation de ces dispositifs (24). Néanmoins, les taux d'adoption se sont rapidement améliorés au cours des dernières années et ceci a été démontré par les chiffres de deux registres connus de DT1, *German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation (DPV)* et le *T1D Exchange (T1DX)* aux États-Unis entre 2011 et 2017 (136, 137). Les taux d'utilisation chez les jeunes sont passés de (sous injections-sous pompes) 3-5% à 35-50% dans le registre *DPV* et de 1-5% à 13-40% dans le *T1D Exchange*. Pour les adultes,

les taux sont passés et de 8-10% à 18-26% dans le *DPV* et de 5-15% à 16-41% dans le *T1D Exchange* (136, 137). Dans le registre BETTER au Québec, parmi 457 participants qui ont complété la phase 2 du registre, 80% se servaient d'un SSGC ou un SFSG dans les 12 derniers mois ; dont 81% reportaient une utilisation pendant au moins 75% du temps (données préliminaires).

4.3 Pompes jumelées à un capteur de glycémie

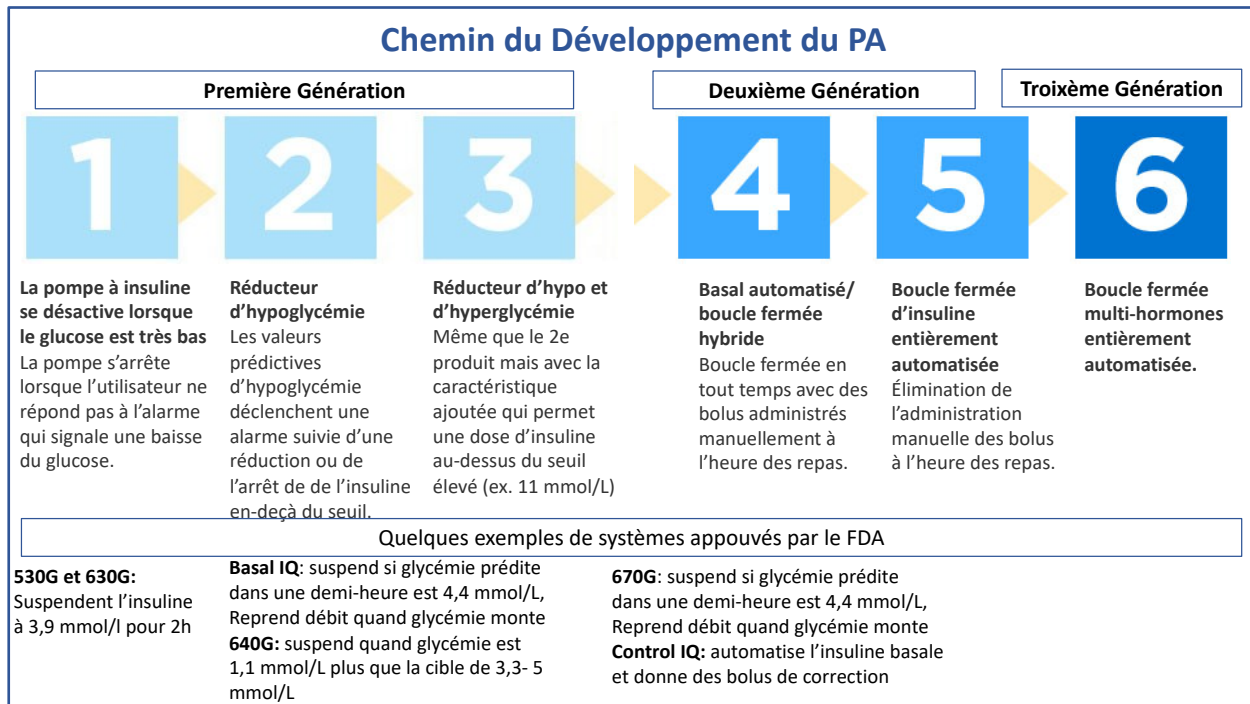
Un jumelage entre pompes et capteurs de glycémie constitue une option de traitement avec un bénéfice additionnel. Quelques études ont démontré un meilleur contrôle glycémique avec les pompes jumelées à un capteur comparativement aux injections multiples (HbA1c a diminué de 0,7% selon une méta-analyse) (19) et aux pompes seules (138). Des systèmes avec suspension de la pompe à des seuils d'hypoglycémie (jusqu'à deux heures) ou en prévention des hypoglycémies imminentes sont aussi disponibles et pourraient offrir des avantages chez certains patients (139, 140).

4.4 Pancréas artificiel

Le pancréas artificiel, ou système de perfusion automatisée de l'insuline en boucle fermée, constitue l'une des options thérapeutiques les plus prometteuses pour le diabète. Il comporte trois composantes qui communiquent ensemble pour fermer la boucle de contrôle du glucose; un SSCG transmet la glycémie interstitielle à un algorithme intelligent qui va ajuster les débits de perfusion basaux et les bolus d'hormone(s) (Insuline avec éventuellement l'ajout de glucagon ou de pramlintide) administré(s) par une ou plusieurs pompes sous-cutanées de manière dynamique (à toutes les 10 minutes)(26, 27). La Fondation de Recherche sur le Diabète Juvénile (FRDJ) avait établi en 2016 un chemin de développement du PA (141). La première génération représente en trois étapes successives des systèmes de jumelage entre pompe et capteurs (discuté plus haut). La deuxième génération est celle du développement des systèmes hybrides nécessitant l'intervention des patients autour des repas et de l'exercice. Pour enfin, envisager des systèmes entièrement automatisés suivis des systèmes de PA multi-hormones (Figure 22)(141). Le premier système du PA hybride mono-hormonal (insuline seule) 670G de Medtronic a été approuvé en avril 2017 aux États-Unis et en 2018 au Canada alors que plusieurs systèmes sont présentement en développement et d'autres sont en cours de développement pour la commercialisation (26). Deux systèmes

hybrides sont actuellement commercialisés au Canada (Medtronic 670G et Tandem X2 avec basal IQ).

Figure 23. – Chemin de développement du PA selon la FRDJ, adapté de (141)



Efficacité clinique pour le DT1 : Cette section est principalement basée sur les études publiées avant la commercialisation du premier système PA hybride mono-hormonal. Les essais cliniques ont été menés en utilisant des systèmes hybrides ou entièrement automatisés dans des contextes variés (études contrôlées, ambulatoires, en camps d'été.). Les études impliquaient des adultes et des jeunes vivant avec le DT1. Deux versions du PA ont été testés ; PA mono-hormonal (insuline seule) et PA bi-hormonal avec l'ajout du glucagon sous la forme de mini-bolus. Deux méta-analyses publiées en 2017 et 2018 incluant des personnes vivant avec le DT1, ont mis en évidence la supériorité des systèmes PA sur les pompes (conventionnelle ou pompe -à-capturs) en améliorant le contrôle glycémique tout en réduisant le temps passé en hypoglycémie : Le pourcentage de temps passé avec des glycémies dans les valeurs cibles est augmenté de 2,5 et 3 heures supplémentaires par 24 heures (142, 143). Le pourcentage de temps passé en hypoglycémie est diminué de 20 et 35 minutes sur 24 heures. Les effets positifs du PA étaient plus prononcés pendant la période nocturne dans les deux méta-analyses. Un résumé des principaux résultats de

chaque méta-analyse est présenté dans le tableau 4. Seulement, quelques-unes des études ont été assez prolongées pour évaluer l'effet sur l'HbA1c et démontraient une diminution d'environ 0,30 % (144-146).

Tableau 4. – Sommaire des méta-analyses des études de PA

Méta-analyse	Weisman et al (143)	Bekiari et al (142)
# Participants ; # Études	585; 24	1027; 40
Sur 24 heures		
Temps dans les cibles, % (3,9-10 mmol/l)	+12,6 (9,0; 16,2) p < 0.0001	+ 9,6 (7,5; 11,7) p < 0.001
	+3 heures	+2,5 heures
Temps en hypoglycémie, % < 3.9 mmol/l	- 2,45 (-1,1; -3,8) p = 0,0003	- 1,49 (-1,9; -1,1) P < 0.001
	-35 minutes	-20 minutes
Hétérogénéité I^2	84%	78%
Data: Moyenne (95% IC)		

Des analyses post-hoc des deux méta-analyses ont été menées pour différencier les effets par type de système; Les systèmes PA bi-hormonal étaient plus avantageux que les systèmes de PA mono-hormonal et démontraient un meilleur contrôle glycémique avec un moindre risque d'hypoglycémie (Tableau 5). Il est important de souligner que ces études ne tiennent pas compte de la complexité et du coût plus élevé attendu des systèmes de PA bi-hormonal.

Tableau 5. – Comparaison du PA mono et bi-hormonal, analyse post-hoc-méta-analyses

Méta-analyse	Weisman et al (143)		Bekairi et al (142)	
Sur 24 heures				
	PA mono-hormonal	PA bi-hormonal	PA mono-hormonal	PA bi-hormonal
Temps cibles % (3.9-10 mmol/l)	+11,1 (6,9; 15,2)	+ 19,5 (15,1; 23,9)	+ 8,5 (6,3; 10,7)	15,1(10,7; 19,6)
Temps en hypo < 3.9 mmol/l ,%	- 1,9 (-3,4; -0,36)	-3,8 (-5.6; -1.9)	- 1,28 (-1,6; -0,9)	-2,9 (-4,0; -1,9)
Data: Moyenne (95% IC), toutes les valeurs p sont significatives pour les comparaisons vs pompes ou les comparaisons entre PA mono-hormonal et PA bi-hormonal. 1% du temps = 15 minutes				

À noter que des comparaisons directes (head-to-head) de systèmes PA mono et bi-hormonal seraient plus adaptées pour répondre à cette question. Une récente mini-revue a inclus un sommaire de huit études publiées ayant des bras en mono- et bi-hormonal (utilisant un algorithme de dosage en bi-hormonal qui vise à réduire l'hypoglycémie plutôt qu'à administrer des doses agressives d'insuline) (25). À noter que ces études sont relativement de petite taille et menées sur des courtes durées (maximum trois jours). La plupart des études, mais pas toutes, ont rapporté moins d'hypoglycémie globale avec le PA bi-hormonal qu'avec le PA mono-hormonal (147-150). Une étude ambulatoire menée auprès de 23 adultes de plus de 60 heures a rapporté 6 événements hypoglycémiques (<3 mmol/L) avec le PA bi-hormonal, contre 14 événements avec le PA mono-hormonal (25). Une autre étude ambulatoire menée auprès de 20 adultes pendant 4 jours a rapporté un temps passé en hypoglycémie (<4 mmol/L) avec le PA bi-hormonal de 1,3% par rapport au PA mono-hormonal 2,8%, $p < 0,0001$ (147).

L'ajout de l'effet hyperglycémiant de glucagon sous-cutané pourrait apporter des avantages à l'approche de suspension isolée d'insuline dans la prévention de l'hypoglycémie. Par conséquent, le PA bi- à insuline et glucagon semble être plus efficace pour prévenir l'hypoglycémie que le pancréas artificiel à insuline seule. À des moments où les taux de glucose varient lentement, par exemple pendant la nuit, le PA mono-hormonal semble suffisant pour prévenir l'hypoglycémie, mais le PA bi-hormonal présente des avantages apparents pendant les périodes de taux de glucose changeant rapidement, comme pendant l'exercice ou après les repas (151-153). Le PA avec

glucagon devrait, en théorie, conduire à une baisse de l'HbA1c ou à l'objectif combiné de baisse d'HbA1c et de baisse du temps passé en hypoglycémie par rapport au PA mono-hormonal en permettant une administration d'insuline plus agressive puisque le glucagon permettrait de prévenir ou traiter les possibles épisodes d'hyper-insulinémie iatrogènes, mais des études de taille (effectifs plus élevés) et de durées appropriées (sur au moins 3 mois) sont nécessaires pour évaluer cette approche. Par contre, l'ajout du glucagon présente des défis, comme la stabilité des formulations de glucagon liquide, la sécurité de son utilisation à long terme dans le contexte du PA, les coûts et les besoins de développer des solutions technologiques permettant d'infuser 2 hormones. La section 4.4.3.4 est donc consacrée à une description plus détaillée de cette problématique et particularités du glucagon en PA.

La pramlintide, analogue de l'amyline, est une autre hormone qui a aussi fait le sujet de quelques études dans le domaine du PA bi-hormonal. L'amyline est co-sécrétée avec l'insuline chez les personnes sans diabète et elle est donc déficiente en DT1 et joue un rôle important pour retarder la vidange gastrique, supprimer la sécrétion du glucagon et augmenter la satiété au moment des repas (154). Le contrôle glycémique postprandial demeure un problème même en contexte du PA (15) et constitue un des facteurs contraignants de l'automatisation complète du PA. L'ajout de la pramlintide est donc une option à investiguer et des études en PA mono-hormonal ont rapporté une réduction des excursions du glucose postprandial lors des injections de la pramlintide au moment des repas (155-157). Des tentatives pour développer des co-formulations stables d'insuline et de pramlintide sont en cours (25, 158). Un système de PA bi-hormonal qui administre du pramlintide sous forme de bolus basal avec de l'insuline à un rapport fixe, imitant une co-formulation, a été récemment testé. Comparé au système de PA mono-hormonal, le PA bi-hormonal (pramlintide et insuline) a augmenté le temps dans les cibles de $74\% \pm 18\%$ à $84\% \pm 13\%$ ($P = 0,0014$), des effets secondaires gastro-intestinaux non-sévères étaient rapportés avec l'ajout de la pramlintide (6% vs. 0%) (159).

Malgré les avantages que pourraient apporter l'ajout d'autres hormones déficientes à l'insuline, des inconvénients s'imposent en vie réelle. L'ajout d'hormones nécessitera de nouveaux systèmes d'infusion adaptés (par exemple des pompes à chambre double, en développement) mais requerra également deux sites de perfusion, une manipulation supplémentaire des médicaments, des coûts additionnels pour le système de santé et une éducation supplémentaire du patient. Ce sont des facteurs essentiels à considérer pendant que la recherche avance et ils imposent des questions de

recherche plus spécifiques et des comparaisons directes avec le PA mono-hormonal afin d'identifier les personnes qui bénéficièrent le plus des systèmes plus complexes bi-hormonaux ou même multi-hormonaux. Toutefois, il faut noter que le développement des systèmes bi- ou multi-hormonaux serait probablement nécessaire, voir incontournable pour une automatisation complète du PA.

4.4.1 Systèmes de PA hybride disponibles et données en vie réelle

La première étude qui a sécurisé l'approbation de la FDA du premier système Medtronic MiniMed® 670G est une étude de comparaison avant et après utilisation sans bras contrôle chez des adultes et adolescents (14 à 75 ans) (160). L'étude a démontré une augmentation du temps passé dans les cibles (3,9-10 mmol/L) de 66,7% à 72,2%; diminution du temps passé en hypoglycémie (<3,9 mmol/L) de 5,9% à 3,3%; et de l'HbA1c de 7,4 % à 6,9%, le système opérait en fonctionnement automatisé 87,2% du temps (160). L'étude en vie réelle a démontré plusieurs problèmes qui nécessitaient des améliorations: Le fonctionnement automatisé (auto-mode) a diminué au total de 80% à 17% en une année avec 46% des patients qui utilisaient le système sans aucune automatisation (161). C'est un système sans bolus de correction donc en cas d'hyperglycémie, le système sortait par lui-même du mode automatisé par souci de sécurité parce qu'il était souvent au maximum de la délivrance d'insuline basale permise (161). À ce problème s'ajoutait le facteur humain avec la fatigue des alertes, des calibrations de capteur (4 fois par jour), etc. Cette première expérience a aussi mis le point sur la nécessité d'éduquer les patients sur leur proportion des Insulines/Glucides au moment des repas. Donc ceci a été amélioré dans le nouveau système Medtronic MiniMed® 780G qui dispose de bolus de correction pour corriger les hyperglycémies, des valeurs cibles qui peuvent être individualisées permettant chez certains patients une approche personnalisée plus agressive, de dispositifs pour réduire le nombre de sorties du système automatisé et donc d'interactions entre les patients et le système (162). Pour la deuxième étude randomisée du 780G comparativement à 640G donc (système d'arrêt prédictif en cas d'hypoglycémie) incluant des enfants 7 ans et plus, des adolescents et des adultes, le temps dans les cibles était augmenté de 58% à 70% et le temps en hypoglycémie était diminué de 2,5 à 2,1% (163). Ce système est dans le processus d'approbation avec le FDA et il est approuvé dans certains pays en Europe. Une des limites importantes de ces dispositifs reste le besoin de calibration avec des glycémies capillaires 2 à 4 fois par jour du capteur utilisé dans les dispositifs de la compagnie Medtronic.

Le *Control-IQ™ advanced hybrid closed loop technology* ou simplement Control IQ Tandem est le second système de PA hybride mono-hormonal à avoir l'approbation de la FDA. Il est formé par une pompe tandem t:slim X2 avec la technologie control IQ et le capteur Dexcom G6 qui n'a pas besoin de calibration et fonctionne pendant 10 jours (164). C'est aussi un système qui permet une mise-à-jour automatisé par le web lorsque qu'une nouvelle version de l'algorithme est approuvée. Ce système dispose de bolus de correction, d'une capacité de prédiction des hypoglycémies et de modalités de contrôle la nuit ayant pour but d'amener les patients en normoglycémie à jeun. L'étude randomisée contrôlée de ce système incluait 168 patients (âgés de 14 à 71 ans) sur 6 mois et a démontré une augmentation du temps dans les cibles de 11% à la 26^{ème} semaine (16% nuit, 9% journée) et une réduction du temps en hypoglycémie (3,9 mmol/L) de 0,88% et réduction de l'HbA1c de 0,33% (164).

L'équipe de Cambridge est un des groupes pionniers dans le développement et la recherche sur le PA a récemment mis sur le marché l'application CamAPS FX qui pourrait augmenter le temps dans les cibles de 65,6% à 76,2% dans les cibles et réduction de moitié 5,3% à 2,4% du temps en hypoglycémie. Il s'agit d'un contrôleur utilisable avec plusieurs types de dispositifs (pompes à insuline et/ou capteurs de glycémie en continue). Le système approuvée et développé en France est le Diabeloop DBLG1 qui utilise une pompe Kaleido et un Dexcom G6. Dans des conditions de vie réelle pour 6 mois, le temps dans les cibles avec ce système est augmenté de 53% à 67% et le temps en hypoglycémie est diminué de 2,4% à 1,3% (165). Un système prometteur qui gagnera le marché probablement fin 2021 est le Omnipod Horizon, 68% à 73% pour les adultes et de 60% à 79% chez les adolescents, et 97% du temps en auto-mode (166, 167). L'algorithme étant localisé sur la pompe (pod) elle-même, qui communique directement avec Dexcom (tous les deux étanches) cela réduit le besoin d'un troisième appareil (souvent un téléphone cellulaire) requis par beaucoup d'autres systèmes pour rester en mode boucle fermée (166, 167).

4.4.2 Principaux modèles des algorithmes du PA

Outre la différence des types de pompes et des capteurs et autres fonctions liées, la distinction importante à signaler est le modèle utilisé dans la conception des algorithmes en développement ou en catalogue. On distingue trois modèles principaux (168-170):

- 1) MPC (*Model predictive control*) : le modèle prédictif de contrôle est le modèle le plus utilisé. Il fondé sur le modèle physiologique de l'action de l'insuline et contrôle la glycémie en fonction de la glycémie actuelle et prédite. À chaque fois qu'une nouvelle lecture par le

SSGC est disponible, il y a un nouveau calcul de la quantité de l'insuline pour normaliser la glycémie et atteindre une valeur cible idéale. Des exemples des systèmes disponibles qui sont basés sur MPC sont : Tandem Control IQ, Diabeloop et Omni 5 (168-170).

- 2) PID (*Proportional Integrative derivative*) : l'algorithme proportionnel intégral dérivé est un système basé sur la rétroaction donc la quantité d'insuline administrée va dépendre de la différence entre la valeur de la glycémie actuelle et celle visée (partie proportionnelle), le temps nécessaire pour atteindre le cible (partie intégrale) et la rapidité de changement du glucose est la (partie dérivée) (168-170). Exemples : Système Medtronic 670G et 780G
- 3) La logique flou (Fuzzy Logic): la conception de l'algorithme est fondée sur le raisonnement médical, donc sur le risque de faire une hypo ou hyperglycémie en fonction de la quantité d'insuline administrée (168-170). Quelques systèmes intègrent la logique floue avec le MPC comme le système développé à Montréal et le Diabeloop est un MPC ayant des aspects qui s'apparente un peu à la logique floue.

4.4.3 Domaines de recherche additionnels pour le développement et le déploiement du PA

Le PA est une technologie très prometteuse pour la gestion du diabète. La principale limite sera le *coût* puisqu'il faut porter en permanence une pompe et un capteur de SCGC. Lorsque le coût n'est pas une limite, l'adoption de ces systèmes par les certaines équipes de soins et la majorité patients est rapide.

La *perception et les expériences des utilisateurs* peuvent varier et doivent être pris en considération et accompagner le développement de cette technologie. Il y a encore peu de recherche sur ce qui est important pour les patients (taille des dispositifs, alarmes, interfaces, capacité de modifier ponctuellement les instructions de l'algorithme, etc.) et des équipes de soins (besoin ou non de surveillance à distance, capacité de modifier certains paramètres, etc.) qui seront des facteurs clefs pour l'adoption de ces technologies.

Étendre *la gamme d'âge* : Jusqu'à présent, ces systèmes sont approuvés pour les patients vivant avec le DT1 et qui sont âgés de plus de 6 ans. On peut imaginer que ces systèmes sont particulièrement adaptés pour des enfants encore plus jeunes pour lesquels la surveillance glycémique classique tout comme l'anticipation de la prise alimentaire ou encore de l'activité physique sont difficiles. Inversement, d'autres populations plus âgées pourraient bénéficier de cette technologie, notamment les personnes vivant avec un DT2 sous insulinothérapie intensive qui

constitue une proportion des personnes diabétiques proches de celle des personnes vivant avec le T1D.

D'autre part, malgré le meilleur contrôle glycémique et la diminution de l'incidence de l'hypoglycémie avec les systèmes hybrides mono-hormonaux, ces systèmes sont encore loin de permettre un contrôle optimal et certaines situations représentent jusque-là des défis importants pour cette technologie et empêchent l'automatisation complète du PA. *L'activité physique* en est un exemple, surtout avec la physiopathologie complexe de l'exercice en diabète dont la gestion est largement influencée par ses différents types, intensités, distance des repas, durée etc. (16, 171). Les ajustements qui doivent être apportés au PA hybride en relation avec l'exercice soulèvent beaucoup de questions et nécessitent des réponses fondées sur des essais cliniques bien conçus. Il en va de même pour la *nutrition* : différents types de repas (exemple impact des lipides ou des protéines), horaires, variation importante des prises, etc.

De plus, compte tenu de la majoration importante du risque d'hypoglycémie pour les patients qui vivent avec un diabète insulino-traité, les enjeux liés à l'ajout d'une deuxième hormone comme le glucagon doivent être bien examinés en raison du bénéfice observé pour réduire le risque d'hypoglycémie. Ces domaines de recherche sont examinés plus en détails dans les sections suivantes.

4.4.3.1 Perceptions et attentes des utilisateurs du PA

Mis à part l'effet favorable des dispositifs de PA sur le contrôle de la glycémie, ses effets psychosociaux ont récemment été portés à l'attention dans quelques études (172). La plupart des rapports publiés examinaient les impressions et expériences des utilisateurs du PA en cours ou vers la fin de leur participation dans des essais cliniques et ce en utilisant des questionnaires ou des entrevues qualitatives (173-177). Les participants aux études cliniques réalisées pour le développement d'un dispositif de PA rapportent une expérience globalement positive incluant une meilleure qualité de sommeil et confiance en soi, plus flexibilité pour la vie quotidienne, un de «temps libre» relié à la baisse du temps requis pour la gestion du diabète ainsi qu'une diminution de l'anxiété (178). Inversement, des difficultés techniques et le besoin de transporter toutes les composantes du PA sur soi faisaient partie des défis de l'utilisation du PA selon des nombreux utilisateurs (178). Cependant, la littérature qui examine les attentes des adultes vivant avec le DT1 et qui sont des futurs utilisateurs potentiels du PA est limitée. Il importe de clarifier ce que les futurs utilisateurs attendent de cette nouvelle technologie. Une meilleure connaissance des

impressions et des attentes des personnes atteintes de DT1 pourrait aider les professionnels de la santé à mieux préparer leurs patients à l'adoption des systèmes du PA. De même, les chercheurs et les entreprises bénéficieraient de ces informations lors du développement de systèmes du PA et de la planification des fonctionnalités futures.

4.4.3.2 PA et DT2 insulino-traité

Tel que discuté au chapitre 1, pour les patients avec un DT2 avancé une insulinothérapie intensive peut être requise de façon chronique ou lors d'événements aigus tels qu'une hospitalisation et une intervention chirurgicale. Compte tenu du nombre important de patients qui vivent avec le DT2, l'utilité du PA pour ce large bassin de patients a été investiguée. Les études décrites ci-dessous ont investigué l'utilité du PA mono-hormonal.

Les rapports publiés sur le DT2 comprennent une étude de faisabilité chez des patients n'ayant jamais eu d'insuline (179) et deux essais contrôlés randomisés chez des patients hospitalisés dans des services non critiques (180, 181). Dans la première étude, 40 participants vivant avec un DT2 insulino-traité (injections multiples avec ou sans autres hypoglycémiantes oraux ou injectables) étaient randomisés entre un bras de PA mono-hormonal (20 dans chaque bras) ou leur traitement de base. Le temps de glucose moyen dans la cible (5,55 - 10 mmol/L) a été augmenté de 38% à 59,8% ($p = 0,004$) avec un PA mono-hormonal complètement automatisé (sans ajout de bolus de repas par patient ou équipe (181). Dans la deuxième étude avec le même type de PA, 70 patients étaient randomisés sous PA et 66 sous injections multiples ; le temps dans les cibles était passé de 41,5% à 65,8% ($p < 0,001$)(180). Dans les deux études, il n'y avait pas de différence pour les épisodes ou le temps passé en hypoglycémie entre le PA et les injections multiples malgré l'amélioration du contrôle glycémique (180, 181).

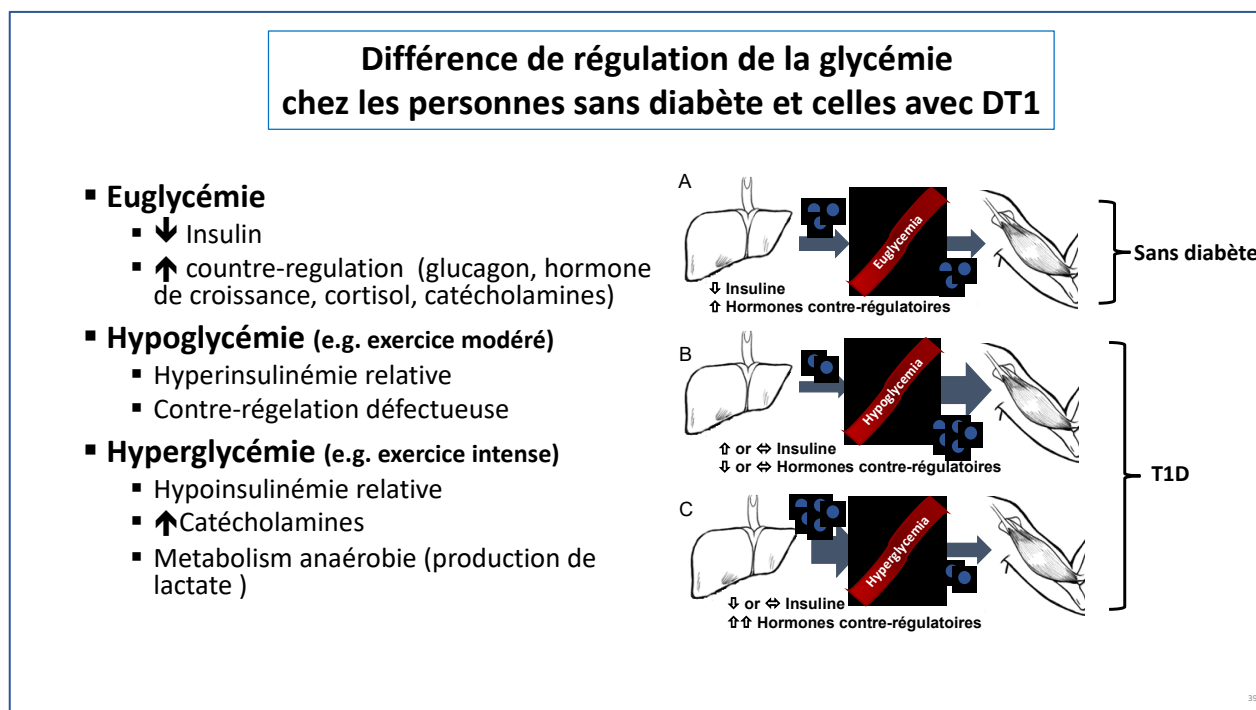
Les patients atteints de DT2 qui présentent une carence en insuline significative, sont connus pour être une population difficile à traiter. Beaucoup de ces patients n'atteignent pas les objectifs glycémiques malgré l'initiation et l'augmentation de la posologie du traitement basal-bolus (182, 183). De plus, le nombre des personnes vivant avec DT2 nécessitant une insulinothérapie pourrait augmenter dans les prochaines années si l'incidence du DT2 de survenue précoce (< 35 ans) continue à croître (184, 185). D'un autre côté, malgré l'éventail élargi de nos jours des médicaments pour le traitement du DT2 et les effets bénéfiques des molécules agonistes au GLP-1 et les inhibiteurs de la SGLT2, une progression de la déficience en insuline pourrait s'imposer avec le temps chez beaucoup de patients. Ces patients pourraient bénéficier de la technologie du

pancréas artificiel et ce domaine est peu étudié. Donc, il importe d'effectuer des essais évaluant l'efficacité du PA et visant l'optimisation des algorithmes spécifiquement pour les patients atteints de DT2 insulino-traités.

4.4.3.3 PA et activité physique

Les effets bénéfiques de l'activité physique pour les patients atteints de diabète ont été bien démontrés sur la santé cardiovasculaire, le bien-être, la condition physique générale et la mortalité (186-188). Cependant, un taux élevé de sédentarité persiste en diabète surtout en cas d'insulinothérapie. Ceci est attribué à la difficulté du contrôle glycémique pendant et dans les heures qui suivent l'exercice en particulier pour le risque accru de l'hypoglycémie (189). La physiopathologie de l'activité physique en diabète insulino-traité surtout en DT1 est à la base de la difficulté de la gestion de la glycémie liée à l'exercice. Chez les personnes sans diabète, dès le début de l'exercice un ajustement endogène de la sécrétion de l'insuline et/ou du glucagon et les autres hormones contre-régulatrices se produit dès l'initiation de l'activité physique pour stabiliser la glycémie sanguine dans les valeurs normales (Figure 24). Ces mécanismes sont significativement altérés en DT1 avec l'impossibilité d'ajuster la concentration de l'insuline (exogène) en temps opportun et la dérégulation des réponses contre-régulatrices. Ceci entraîne une augmentation du risque : 1) d'hypoglycémie pour les exercices d'aérobic à intensité modérée, 2) d'hyperglycémie pour les exercices d'anaérobic intenses et 3) des variations entre hypo- et hyperglycémie pour les exercices mixtes (190). La figure 24, résume la régulation et le débalancement de la glycémie pendant l'exercice.

Figure 24. – Régulation et débalancement de la glycémie pendant l'exercice



Les stratégies classiques pour contourner ces risques consistent à :

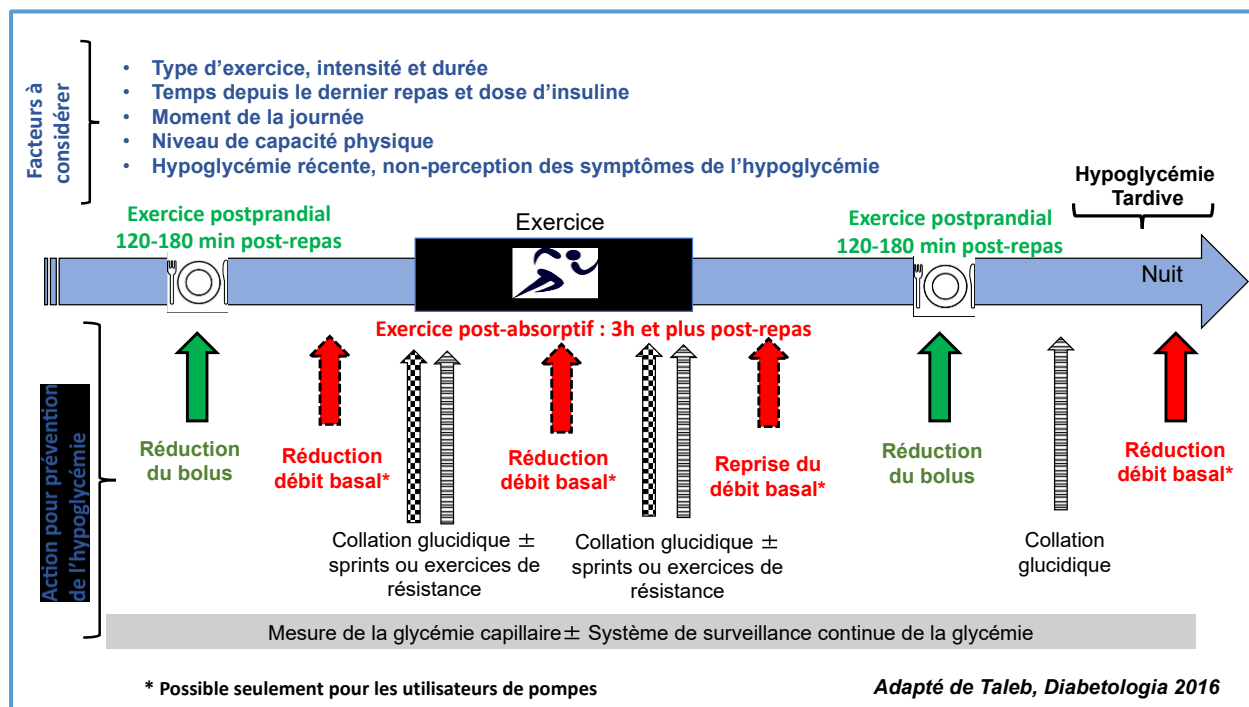
- Diminuer les doses d'insuline;
- Consommer des collations de glucides;
- Et/ou ajuster le choix de l'activité physique quand c'est possible (190).

Le choix des stratégies dépend aussi des facteurs liés à l'exercice qui influencent la glycémie. Ces facteurs incluent principalement :

- Le type d'exercice;
- Son intensité;
- Sa durée;
- Le laps de temps avec le dernier repas et les bolus d'insuline administrées (absorption des glucides et insuline active)
- Ainsi que la capacité physique et le type de traitement de chaque personne (17, 190).

Pourtant, ces stratégies, résumés dans la figure 25, sont complexes à mettre en place et le contrôle glycémique lié à l'exercice reste un défi pour la majorité des patients vivant avec le DT1. L'exercice continue d'intensité modérée reste le type d'activité le plus pratiqué par les patients en général mais il est associé à un risque accru d'hypoglycémie.

Figure 25. – l’activité physique et DT1 : Facteurs de risque d’hypoglycémie et stratégies proposées, adapté de (17)



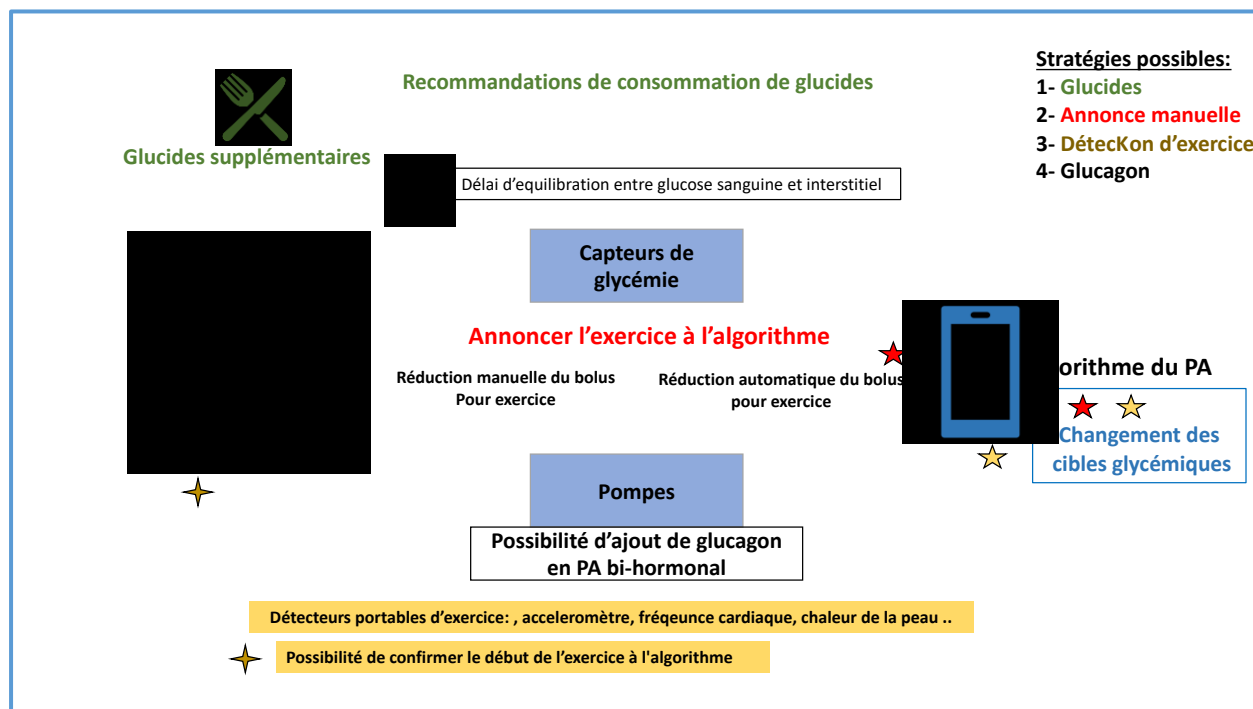
Le PA est la technologie la plus avancée et devrait en principe faciliter la gestion du diabète autour de l’exercice. Pour mieux comprendre, le rôle du PA pendant l’activité physique, il faudrait examiner le rôle et limites de ses deux composantes principales, les pompes et les capteurs de glycémie. Les pompes permettent un ajustement plus flexible des débits basaux d’insuline ou même une suspension au moment ou avant l’activité physique. La quantité et le moment de réduction du débit basal d’insuline par rapport au début d’un exercice planifié mérite d’être bien évalués. Des données récentes se sont accumulées suggérant qu’une réduction de 50-80% des débits d’insuline seraient nécessaires à 60-90 minutes avant la session d’exercice (16, 191, 192). Ceci est dû à la pharmacocinétique des insulines rapides disponibles et le temps requis entre la réduction du débit d’insuline et son effet sur la diminution de la concentration d’insuline de façon suffisante au moment de l’exercice. À noter aussi que l’absorption de l’insuline dans les dépôts sous-cutanés augmente pendant l’exercice due à la chaleur de la peau et l’augmentation du débit sanguin autour de la région d’injection de l’insuline (16, 171).

Les SSGC et SFSG se sont aussi déclarés comme dispositifs utiles en exercice. La performance des capteurs est cependant moindre pendant l’exercice. Cette diminution de performance est causée

par le délai d'équilibre entre le glucose sanguin et interstitiel quand la glycémie change rapidement au cours de l'activité physique (193, 194). En pratique durant l'exercice, il vaut mieux se baser sur les tendances données plutôt que sur les valeurs absolues. Il faut également fixer les alarmes d'hypoglycémie à des seuils glycémiques plus élevées que ce qui est choisi pour les périodes de repos (193, 194). Les capteurs sont également utiles pour détecter et diminuer la crainte de l'hypoglycémie tardive le plus souvent nocturne suivant une activité physique. Des données très récentes suggèrent que la performance des nouveaux capteurs (exemple Dexcom G6) s'est améliorée pendant l'exercice (195).

En effet, les pompes et les capteurs de glycémie étant deux composantes principales du PA, entraînent avec elles les avantages (exemple : profile glycémique détaillé) et les limites susmentionnés (exemple : possible sur-estimation de la glycémie) en liaison avec la pratique de l'activité physique. Donc même en contexte de PA, l'exercice présente des défis pour l'optimisation de sa performance. Les études utilisant des systèmes PA complètement automatisés n'ont pas pu éliminer les hypoglycémies liées à l'exercice (196, 197). Pour améliorer la performance des systèmes AP autour de l'exercice, les approches suivantes sont considérées : 1) annonce manuelle d'exercice à l'algorithme, 2) détection automatique d'exercice, (les deux premières approches rendent l'algorithme plus prudent, visant une glycémie plus haute limitant l'insuline active) 2) Ajout de glucagon en PA bi-hormonal, 3) supplémentation en glucides et 4) combinaisons de deux ou plus de ces approches. Un résumé de ces stratégies est présenté dans la figure 25.

Figure 26. – Stratégies pour optimiser le contrôle glycémique en PA, adapté de (171)



L'approche la plus envisageable avec le PA mono-hormonal hybride est la prévision de l'exercice à l'algorithme dans le but d'augmenter les cibles glycémiques de l'algorithme pendant l'exercice. Pour un exercice imprévu, la seule option serait de l'annoncer manuellement au début de la session ou de l'avoir détecté (accéléromètre, fréquence cardiaque, chaleur de la peau etc.) (198) et de consommer des glucides si la glycémie de départ est basse et puis selon son évolution pendant l'exercice. Cependant pour un exercice planifié à l'avance, la question soulevée avec les pompes quant au moment optimal de l'annonce de l'exercice est comparable à ce qui est observé sans PA avec un probable besoin d'anticiper largement la séance d'activité physique. Le but étant de diminuer les concentrations plasmatiques de l'insuline en temps opportun, de ne pas avoir des glycémies basses en début d'exercice, de ne pas devoir consommer des glucides supplémentaires et ainsi optimiser le contrôle glycémique et diminuer le risque d'hypoglycémie. Cette question devient plus pertinente mais également complexe pour un exercice pratiqué en période postprandiale (dans les 2-3 heures post-repas) puisque dans ces conditions l'insuline active est plus haute et que la variation rapide de la glycémie (montée post-repas et possible baisse rapide pendant l'activité physique) placent l'algorithme et le capteur de SCGC dans des conditions de précision qui sont possiblement sous optimales. La plupart des études que ce soit en injections multiples ou

pompe ou PA ont été menées pour des exercices en période post-absorptive (171). Toutefois, la gestion de la glycémie est particulièrement difficile pendant un exercice postprandial en raison des défis combinés de minimiser l'augmentation de la glycémie prandiale et d'atténuer le risque d'hypoglycémie induite par l'exercice suite au bolus prandial d'insuline. C'est une question de recherche qui mérite à être abordée en particulier en contexte de PA mono-hormonal hybride dont certains modèles sont déjà sur le marché. À ce jour, les recommandations sont pour les utilisateurs d'injections multiples ou de pompes et consiste à de réduire le bolus d'insuline de 25 à 75% du repas précédent dépendamment de la durée et l'intensité de l'exercice prévu Tableau 6 (199). Il n'existe pas des recommandations claires pour les utilisateurs de PA mono-hormonal par manque d'études qui adressent spécifiquement cette question.

Tableau 6. – Réduction du bolus prandial en MDI et pompes adapté de (199)

Intensité de l'exercice % du VO ₂ peak	Durée de l'exercice % de réduction du bolus prandial	
	30 minutes	60 minutes
25%	25% (estimation)	50%
50%	50%	75%
75%	75%	

L'ajout du glucagon dans certaines études a démontré une meilleure réduction du risque d'hypoglycémie en comparaison au PA mono-hormonal dans des études impliquant principalement de l'exercice post-absorptif (25, 153) . Par contre, il y a plusieurs défis à surmonter avant la commercialisation du PA bi-hormonal délivrant du glucagon tel que détaillé dans la section suivante.

4.4.3.4 Ajout de glucagon au PA

Les formulations de glucagon disponibles sur le marché sont réservées, seule indication reconnue, au traitement d'urgence des hypoglycémies sévères. Pendant des années et jusqu'à très récemment (fin 2019), la seule formulation de glucagon disponible était sous la forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée en la mixant avec un diluant acide. Une fois reconstitué, le glucagon doit être administré immédiatement (200, 201). La recommandation de la reconstitution et l'utilisation

instantanée du glucagon est due à son instabilité chimique et physique lorsqu'il est sous forme soluble reconstituée (200, 201). En effet, le glucagon n'est pas soluble dans les solutions neutres et il est instable physiquement (formation de fibrilles et de gels qui pourraient être cytotoxiques) et chimiquement (dégradation par désamidation et oxydation) dans des solutions aqueuses (202, 203). Le pH du milieu peut accélérer soit la fibrillation dans les plages acides, soit la dégradation dans des conditions alcalines (203, 204). Outre le pH du milieu, d'autres conditions physiques telles que la température et le mouvement pourraient également affecter la stabilité du glucagon (202, 205). De plus alors que le traitement d'une hypoglycémie sévère fait appel à une dose de 1mg pour la forme injectable du glucagon, l'utilisation du glucagon dans le cadre du PA est différente. En effet le glucagon est alors utilisé pour prévenir une hypoglycémie très probable (par exemple baisse rapide de la glycémie malgré la suspension de l'infusion d'insuline) ou encore pour le traitement d'une hypoglycémie non-sévère. Pour obtenir ces résultats le PA administre des mini-bolus de glucagon de l'ordre de 10% ou moins de la dose reconnue pour traiter une hypoglycémie sévère (25, 206). Le PA bi-hormonal (insuline & glucagon) va donc exposer pour la première fois les patients de façon chronique à des minidoses de glucagon. Le développement et la commercialisation des systèmes de pancréas artificiel bi-hormonal, font donc face à des problématiques multiples : stabilité du glucagon, utilisation de mini-bolus et sécurité d'une exposition chronique.

Des efforts sont en cours pour trouver des nouvelles formulations de glucagon liquides qui seraient stables pendant plusieurs jours et compatibles avec une administration en petite dose (207). Pour assurer une stabilité du glucagon sous forme liquide, les options adoptées à ce jour consistent à :

- 1) avoir recours à des solvants organiques non-aqueux comme la diméthylsulfoxyde DMSO;
- 2) utiliser la technologie BioChaperone® afin de créer un complexe Biochaperone-glucagon en milieu aqueux qui stabilise le glucagon et le protège contre la dégradation ;
- 3) générer des analogues du glucagon (par ex, changement de certains acides aminés pour stabiliser la molécule native du glucagon) .

Un résumé des nouvelles formulations de glucagon en cours de développement est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7. – Les nouvelles formulations de glucagon, adapté de (207).

Glucagon formulation	Compagnie	Indication	Dose	Route	Effets secondaires	Phase
Xerisol glucagon Glucagon native Solvant DMSO Solution non-aqueuse	Xeris Pharmaceuticals	Hypoglycémies légère-à -modérée Sévère	0.5–1 mg	Sous-cutané	Maux de tête, nausée vomissement Réactions site d'injection	Phase III
Dasiglucagon Analogue, modification de 7 acides amines Solution aqueuse	Zeeland Pharma	Hypoglycémies légère-à -modérée Sévère	0.1–1 mg	Sous-cutané	Maux de tête, nausée vomissement Réactions site d'injection	Phase III
BioChaperone glucagon Ajout de biochaperone Solution aqueuse	Adocia	Hypoglycémies légère-à -modérée Sévère	0.5–1 mg	Sous-cutané	Maux de tête, nausée vomissement Réactions site d'injection	Phase I

Toutefois, ce développement était en cours et le produit n'était pas accessible alors qu'il y avait des besoins pressants de tester la faisabilité et l'efficacité clinique de l'ajout du glucagon dans les systèmes du PA. La seule option pour les études de courte durée était donc d'avoir recours au glucagon classique utilisé en urgence pour traiter une hypoglycémie sévère. Par contre, plusieurs étapes auraient été nécessaires à vérifier pour une telle utilisation du glucagon dans les systèmes de PA : 1) la compatibilité de l'infusion du glucagon en sous-cutané via les pompes et cathéters conçus et validés pour une autre molécule qui est l'insuline et ses analogues. Ceci inclut une démonstration d'une délivrance stérile et précise par la pompe (en termes de quantité désirée sans résidus significatifs collés aux cathéters par ex.) ; 2) le temps pendant lequel le glucagon reste stable dans les conditions d'utilisation en pancréas artificiel incluant les systèmes de perfusion (pompes/cathéters), la température en proximité de la peau humaine, et les mouvements/déplacements. La stabilité du glucagon devrait se traduire par des dégradations et des fibrillations minimales ainsi que par une bio-activité intacte. Ce paramètre a une influence importante

sur la fréquence à laquelle il convient de renouveler le glucagon classique dans les études de preuve de concept.

La deuxième problématique du glucagon est la question de la sécurité, surtout à long terme, de son utilisation en mini-bolus dans le contexte du PA. En fonction des différents types d'algorithmes; l'utilisation du glucagon est soit conservatrice dans le but de prévenir et de traiter l'hypoglycémie imminente malgré la suspension de l'infusion d'insuline ou plus agressive afin de permettre de viser des glycémies plus basses avec une utilisation plus agressive de l'insuline (le glucagon permettrait alors de corriger certains épisodes d'hyper-insulinisation). Selon l'approche et les algorithmes, les doses de glucagon varient en moyenne de 0,14 à 0,82 mg par jour (25). Les concentrations maximales de glucagon atteintes dans le sang avec de telles doses ne dépasseraient pas les niveaux physiologiques habituellement observés à jeun mais induisent cependant une concentration moyenne plus élevée sur 24h (25). Le fait d'exposer le corps à de telles concentrations de manière récurrente, lorsqu'il n'est pas à jeun, nécessite une exploration plus approfondie. Dans les essais cliniques menés de courte durée, aucun effet secondaire significatif n'a été observé, à l'exception de certains rapports de nausées (146). Bien que le glucagon soit principalement reconnu comme une hormone hyperglycémiant par son action dans le foie afin d'augmenter la production hépatique de glucose, il a d'autres effets systémiques qui doivent être pris en compte. Son récepteur est exprimé dans de nombreux tissus qui pourraient potentiellement être affectés par un traitement exogène chronique (208). Des effets du glucagon ont été observés au niveau du système cardiovasculaire, digestif, nerveux central (axe hypothalamus-hypophysaire) et des reins. Une révision détaillée des études menées chez les humains et les animaux ou in-vitro pour explorer l'action du glucagon dans les différents tissus est alors indispensable afin de prévoir les effets potentiels de son utilisation dans le contexte du PA. Les chercheurs devraient entrevoir une liste de paramètres qui serait utile et nécessaire à surveiller dans les études à long terme du PA pour mieux comprendre les effets secondaires et le profil de sécurité du glucagon. Cet aspect est autant nécessaire à démontrer pour les formulations qui utilisent la molécule native du glucagon dans un diluant aqueux que pour les nouvelles formulations qui ont recours à des diluants non-aqueux ou à des analogues de glucagon ou à la technologie BioChaperone (Tableau 6) (207). Par exemple, pour le Dasiglucagon étant un nouveau peptide synthétique, le profil de sécurité doit être étroitement surveillé, en ce qui concerne les réactions locales, l'immunogénicité et les éventuels effets indésirables à long terme.

EN RÉSUMÉ, la technologie joue un rôle primordial dans la gestion du diabète et ne cesse d'évoluer pour alléger le fardeau de vivre avec cette maladie chronique. Les capteurs de glycémie (SSGC ou SFSG) ont permis une meilleure surveillance du profil glycémique avec des bénéfices démontrés pour le contrôle glycémique. D'autre part, leur couplage à des pompes dont les fonctions ont grandement évolué avec le temps et à des algorithmes intelligents de dosage a permis de mettre au point les systèmes PA dont l'effet surpasse toute modalité seule pour contrôler la glycémie et prévenir les hypoglycémies. Toutefois, le développement d'un système optimal complètement automatisé est ardu mais attendu. Certaines situations présentent encore des défis tel que l'activité physique et le développement des systèmes bi-hormonaux avec l'ajout du glucagon devrait aider significativement dans cette situation. Cependant la comptabilité, stabilité et sécurité de l'utilisation chronique du glucagon dans un système de PA devront être démontrés. Élargir le rôle du PA vers d'autres types de diabète que le DT1, comme le DT2 insulino-traité est aussi envisageable. Par ailleurs, pour optimiser l'utilisation de la technologie par les patients, une évaluation continue est exigée pour dévoiler les expériences et les attentes des patients vis-à-vis les outils technologiques disponibles ou en phase de développement et déploiement.

Chapitre 5 - Objectifs et hypothèses

La présente thèse a pour objectif général d'examiner le rôle de la technologie dans la gestion du diabète insulino-traité, plus particulièrement dans la prévention de l'hypoglycémie, en considérant la perception des patients, en examinant des situations peu étudiées avec l'utilisation du pancréas artificiel, et en évaluant l'efficacité des lignes directrices pour le traitement de l'hypoglycémie non-sévère. Ci-dessous sont détaillés les hypothèses et les objectifs spécifiques à chaque étude menée au cours de cette thèse.

- A) Pour le volet couvrant la perception et les attentes des patients pour le rôle de la technologie, les hypothèses émises sont que *les patients perçoivent positivement le rôle de la technologie pour permettre un meilleur contrôle de la glycémie et faciliter l'atteinte de cet objectif mais que les problèmes techniques restent fréquents et peuvent constituer un obstacle significatif.*

Les objectifs spécifiques de chaque étude sont :

- 1- Questionnaire sur les pompes à insuline : Évaluer les perceptions des patients adultes vivant avec le DT1 et utilisant une perfusion sous-cutanée d'insuline concernant le contrôle métabolique, leur pratiques, les dysfonctionnements de la pompe et les événements indésirables de cette technologie incluant ceux liés aux sets de perfusion/cathéters.
- 2- Questionnaire sur le pancréas artificiel : Évaluer les attentes et les impressions des futurs utilisateurs potentiels du pancréas artificiel (mono- et bi-hormonal) incluant la compréhension du fonctionnement du PA, la volonté et les raisons d'adoption potentielle de cette technologie ainsi que l'effet sur la qualité de vie.

- B) Les hypothèses et les objectifs se rattachant au volet des situations peu étudiées en pancréas artificiel sont les suivants.

- 1- Pancréas artificiel en DT2 avancé sous insulinothérapie :

- Notre hypothèse est que *le PA augmentera le pourcentage de temps passé dans les valeurs cibles sans majorer le temps passé en hypoglycémie* en comparaison aux injections multiples chez les patients vivant avec un DT2 insulino-traité.

- L'objectif est alors de comparer l'efficacité du PA à celle des injections multiples pour réguler la glycémie pendant 24 heures chez des adultes atteints de DT2 avancé et nécessitant une insulinothérapie intensive.

2- Pancréas artificiel et exercice postprandial en DT1 :

- Nous avons émis l'hypothèse que *pendant l'exercice postprandial (90 minutes post repas), annoncer l'exercice à l'algorithme du pancréas artificiel réduit le risque d'hypoglycémie*
- L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du PA pour prévenir l'hypoglycémie pendant un exercice postprandial en comparant trois stratégies : 1) annoncer l'exercice au PA pour augmenter le seuil glycémique visé avec une réduction du bolus d'insuline prandial de 33%; 2) annoncer l'exercice pour augmenter le seuil glycémique visé sans réduire le bolus; et 3) ne pas annoncer l'exercice et ne pas réduire le bolus du repas.

C) Les hypothèses et les objectifs liés au volet de l'ajout du glucagon au pancréas artificiel sont les suivants :

1- Stabilité du glucagon en contexte du PA :

- Hypothèse : *le glucagon commercial disponible (utilisé pour le traitement des hypoglycémies sévères) est stable pendant au moins 24 heures pour une administration en mini-bolus sous-cutanée via les pompes (à insuline).*
- Objectifs : 1) Évaluer la compatibilité et la stérilité de l'administration du glucagon commercial par des systèmes de pompe sous-cutanée ; 2) évaluer la dégradation et la fibrillation du glucagon dans des conditions physiques différentes (température, mouvement et présence des bulles d'air) pour simuler l'utilisation par des patients.

2- Sécurité à long-terme du glucagon en contexte du PA :

- Hypothèse : *Le glucagon a des multiples effets systémiques et sa sécurité pour une utilisation à long terme dans le contexte du pancréas artificiel doit être surveillée de façon rigoureuse.*
- Les objectifs de la revue de la littérature sont de : 1) revoir les données animales et humaines disponibles sur les fonctions physiologiques du glucagon, ainsi que son utilisation pharmacologique, en fonction de la posologie et de la durée (aiguë et

chronique). 2) proposer une liste de variables à surveiller lors des essais à long terme sur le pancréas artificiel afin de répondre aux questions sur le rapport bénéfice/risque de l'utilisation chronique du glucagon.

D) Le dernier volet de traitement des hypoglycémies non-sévères est constitué de deux études avec ces hypothèses et objectifs :

1- Traitement des hypoglycémies non-sévères en contexte du PA mono- et bi-hormonal :

- Hypothèse : *Les recommandations actuelles de traitement avec des glucides simples (règle de 15g-15 minutes) des hypoglycémies non-sévères sont suffisantes dans le contexte du PA, en particulier avec un système bi-hormonal.*
- Objectifs : 1) examiner l'efficacité des recommandations actuelles de traitement des hypoglycémies non-sévères (règle de 15g-15 minutes; temps requis pour corriger une hypoglycémie) qui se sont produites au cours des études cliniques dans les bras de PA mono-hormonal et bi-hormonal. 2) comparer l'effet de l'addition du glucagon sur l'efficacité de correction des hypoglycémies.

2- Évaluation de l'efficacité des recommandations pour des hypoglycémies induites avec adaptation des quantités de glucides aux seuils de traitement

- Hypothèse : *la correction de l'hypoglycémie (delta glycémique 15min après le traitement) sera moins longue lorsque 32 g de glucides sont administrés pour un niveau de glucose lors du traitement inférieurs à 3,0 mmol / L et 16 g de glucides pour des niveaux de glucose lors du traitement compris entre 3,0 et 3,5 mmol / L.*
- Les objectifs sont d'évaluer dans des conditions standardisées : 1) si les recommandations actuelles de 15g de glucides pour traiter l'hypoglycémie légère à modérée sont suffisantes chez les patients DT1 utilisant des analogues de l'insuline; 2) si l'adaptation de la quantité des glucides simples aux seuils hypoglycémiques sera plus efficace pour corriger l'hypoglycémie dans les 15 minutes que les recommandations actuelles.

Chapitre 6 - Méthodologie

Ce chapitre inclut un survol de la méthodologie des projets inclus dans cette thèse et ce dans le but de minimiser les répétitions et de faciliter la lecture. Les détails méthodologiques se retrouvent dans les sections de méthodes de chaque article dans le chapitre 7 des résultats.

6.1 Aspects éthiques

Toutes les études présentées ont été approuvées par le comité d'éthique de l'Institut de Recherches cliniques de Montréal (IRCM) et par le comité d'éthique du centre de recherche participant pour les études multicentriques incluses dans cette thèse. Toutes les études ont été conduites selon la déclaration de Helsinki et les participants ont fourni un consentement éclairé avant de débiter l'étude par la signature du formulaire de consentement. Outre le consentement principal de l'étude, les participants devraient consentir ou se retirer d'inclure leurs données et leurs échantillons biologiques dans la banque de données à l'IRCM afin d'être utilisées pour des analyses ou dosages secondaires. À noter que pour les questionnaires en ligne, il y avait une page de consentement à signer électroniquement avant de pouvoir remplir le questionnaire.

6.2 Sommaire des designs, critères d'inclusion et issues

Un résumé de la méthodologie des articles est présenté dans le tableau 8, incluant le design et la description de chaque étude/article, les critères d'inclusion ou de sélection et les issues principaux ainsi que des commentaires additionnels s'il y a lieu. L'ordre d'apparition dans le tableau n'est pas nécessairement identique à celui dans la thèse mais il est plutôt en fonction du type d'article : 1) revues de la littérature, 2) étude in-vitro, 3) questionnaires en ligne, 4) essais cliniques randomisés et analyse secondaire d'essais randomisés. Ce tableau est suivi par une présentation sommaire des méthodes communes pour les essais cliniques. Finalement, à la fin de ce chapitre, se retrouvent des schémas de design et/ou de déroulements des interventions de certains essais cliniques

Tableau 8. – Sommaire de la méthodologie des études incluses dans cette thèse

Article	Design/ Description	Critères d'inclusion ou de sélection	Issues primaire* Ou principaux	Commentaires additionnels
Sur cette ligne avant chaque article une option serait d'inclure le titre en anglais de l'étude ?				
Article # 1 Technologies et DT1	- Revue de la littérature sur l'utilisation de la technologie dans la gestion du diabète incluant pompes, SSGC et systèmes de PA	- Articles à partir de trois base de données, Pubmed, Google Scholar et Medline jusqu'à la date de rédaction de la revue	Pour chaque technologie : - Description et caractéristiques - Efficacité et applicabilité clinique - Effets secondaires et limites - Perspectives de l'avenir	Mots clés utilisés : Artificial pancreas, Continuous subcutaneous insulin infusion, Closed-loop systems, Insulin pump, Glucose sensor, Continuous glucose monitoring system, Glycemic control, Insulin Glucagon, Technology, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes
Article # 7 Sécurité du glucagon	- Revue de la littérature sur l'effet pléiotropique du glucagon et la sécurité de son utilisation dans le contexte du PA	- Articles à partir de trois bases de données, Pubmed, Google Scholar et Medline jusqu'à la date de rédaction de la revue	- Biosynthèse et sécrétion - Dérégulation en diabète - Effets sur le métabolisme de la glycémie dans le foie - Métabolisme lipidique dans le foie et les tissus adipeux - Effets sur le système cardiovasculaire et pulmonaire - Effets sur le potassium et système rénal - Effets sur le système nerveux central, dépenses énergétiques et satiété - Nausées vomissements et maux de tête - Formulations du glucagon	- Études sélectionnées incluaient des études précliniques (animaux) et essais cliniques pour examiner l'effet du glucagon avec des concentrations physiologiques et ou pharmacologiques en aigu et ou administration prolongée
Article # 6	Essais in-vitro pour valider l'utilisation du glucagon en PA	Le Glucagon commercial dans les trousse d'urgence	- Croissance d'organismes dans des différents milieux de culture du glucagon reconstitué	Les expériences sur la stabilité du glucagon ont été évalués sur une gamme de conditions physiques différentes :

Stabilité du glucagon	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage : Différents pompes et cathéters - Dégradation: Chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem - Fibrillation : Décalage de fluorescence intrinsèque du tryptophane - Bioactivité : Bioessai fluorescent à base de cellule-protéine kinase A qui exprime le récepteur du glucagon 	<ul style="list-style-type: none"> des hypoglycémies sévères (Glucagon ADN recombinant (Eli Lilly)) a été testé 	<ul style="list-style-type: none"> - Différence entre dose actuelle et attendue après administration du glucagon via pompes et cathéters - Pourcentage de glucagon intact reconstitué en milieu acide après 24h et 48h - Décalage de la longueur d'onde de pointe de fluorescence de tryptophane - Mesure de la fluorescence des cellules après incubation avec le glucagon 	Température, mouvement et présence des bulles d'air.
Article # 2 Survey pompes	Questionnaire en ligne Survey Monkey® platform 39 questions; échelle Likert, choix multiples et questions ouvertes	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes avec DT1 - Sous pompe depuis au moins de 3 mois - Au Québec 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle métabolique, pratiques de gestion, qualité de vie - Problèmes techniques Dysfonctionnement de la pompe, cathéter et site d'insertion 	Le questionnaire peut être consulté à la fin de l'article respectif au chapitre 7
Article # 3 Survey PA	Questionnaire en ligne Survey Monkey® platform	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes avec DT1 - Sous pompe ou injections multiples - Au Québec 	<ul style="list-style-type: none"> - la gestion du diabète, contrôle métabolique, équipement, alarmes etc. - Attentes du PA en général - Aspects psychosociaux associés à l'utilisation du PA 	Le questionnaire peut être consulté à la fin de l'article respectif au chapitre 7

	39 questions; échelle Likert, choix multiples et questions ouvertes		- Attentes et aspects spécifiques à l'utilisation du PA bi-hormonal	
Article # 4 PA et DT2	Randomisé chassé-croisé Deux bras : 1) PA 2) Injections multiples	- Adultes avec DT2 âge ≥ 55 ans - ≥ 3 injections d'insuline par jour - IMC ≥ 25 kg/m ²	- % Temps dans les cibles (4-8 mmol/L ou 4-10 mmol/L pour 2 heures post repas)* - % Temps en hypoglycémie (<3,9 mmol/L) - Temps en hyperglycémie (>10 mmol/L) - Nombre des épisodes d'hypoglycémie - Variabilité du glucose - Concentration de l'insuline	Voir figure 27 pour une description des étapes de déroulement d'une intervention
Article # 5 PA et exercice postprandial	Randomisé chassé-croisé Trois bras : 1) PA + exercice annoncé + réduction du bolus prandial 2) PA + exercice annoncé sans réduction de bolus 3) PA sans annonce et sans réduction de bolus Exercice : Durée de 60 min, effectué sur vélo stationnaire après 90 min du repas, intensité de 60% VO ₂ peak	- Adultes avec DT1 depuis ≥ un an - Sous pompe depuis ≥ 3 mois	- % du temps en hypoglycémie (<3,9 mmol/L)* - Diminution du glucose pendant l'exercice - Nombre de participants ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie - Nombre total des épisodes d'hypoglycémie - Variabilité du glucose - Concentration de l'insuline	Voir Figure 28 pour une description des étapes de déroulement d'une intervention

<p>Article # 9</p> <p>Traitement hypoglycémie</p>	<p>Randomisé chassé-croisé</p> <p>Deux seuils d'hypoglycémie induite et 2 quantités de glucides par seuil</p> <p>1) < 3 mmol/L; 16 g glucides</p> <p>2) < 3 mmol/L; 32 g glucides</p> <p>3) 3-3,5 mmol/l; 16 g glucides</p> <p>4) 3-3,5 mmol/l; 32 g glucides</p>	<p>- Adultes avec DT1 depuis \geq un an</p> <p>- Sous pompe ou sous injections multiples</p>	<p>- Changement de la glycémie à 15min post glucides *</p> <p>-Changement de la glycémie à 20, 25 et 30 min post glucides</p> <p>- Temps pour correction d'hypoglycémie</p> <p>- Nombre des épisodes ayant été corrigées à 15, 20, 30 min</p> <p>- Nombres des épisodes nécessitant un second traitement avec 16g glucides</p> <p>- Concentrations de l'insuline et du glucagon au moment de traitement des hypoglycémies</p>	<p>Voir Figure 29 pour une description du design de l'étude</p>
<p>Article # 8</p> <p>Traitement hypoglycémie en PA</p>	<p>Analyse secondaire de 5 études publiées</p> <p>Bras inclus sont:</p> <p>PA mono-hormonal</p> <p>PA bi-hormonal</p>	<p>- Adultes ou adolescents avec DT1 depuis \geq un an</p> <p>- Sous pompe depuis \geq 3 mois</p>	<p>-Augmentation de la glycémie à 15 min post traitement d'hypoglycémie</p> <p>-Temps de correction d'hypoglycémie (\geq4 mmol/L)</p> <p>-Nombre d'épisodes d'hypoglycémie corrigés à 15min, entre 15-20min, 20 et 30 min, plus que 30 min</p> <p>-concentrations de l'insuline et du glucagon au moment de traitement des hypoglycémies</p>	

Les critères d'exclusion communes pour les essais cliniques sont les suivantes avec des variations mineures selon chaque étude:

- Complications microvasculaires avancées selon le jugement de l'investigateur
- Un évènement macrovasculaire aigu récent qui date de moins de 3 à 6 mois
- Un panel sanguin anormal et ou une anémie sévère ou aigue
- Une grossesse en cours ou planifiée
- Une hypoglycémie sévère récente
- Toute limitation pour compléter l'exercice pour les études incluant des sessions d'activité physique d'intensité modérée à intense (exemple : problème orthopédique)
- Changement récent majeur au traitement du diabète et qui pourrait affecter l'étude (exemples : nouvelle insuline, modification significative de la diète ou de l'activité physique)

6.3 Visites d'admission

Chaque étude débutait en premier avec une visite d'admission qui comprenait les étapes suivantes :

- Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion
- Signature des formulaires de consentement de l'étude (formulaire de consentement du protocole de l'étude et un formulaire additionnel de consentement pour la biobanque qui permet des analyses secondaires une fois l'étude principale complétée. La signature de ce 2^e formulaire de consentement est optionnelle).
- Collecte des données démographiques et traitement (types et doses d'insulines en moyenne sur trois jours).
- Visite médicale complétée par le médecin en charge pour l'approbation de la participation à l'étude.
- Selon le type d'étude, il peut y avoir des tests additionnels tel que la composition corporelle par *Dual-Energy X-ray absorptiometry* (DEXA), électrocardiogramme, le test de capacité maximale de l'exercice VO₂max pour déterminer l'intensité appropriée pendant les sessions d'exercice.
- Choix des menus pour les études avec des repas standardisés.

- Explication et démonstration de l'installation des SSGC de l'étude (à la demande des participants, des installations pourraient se faire par l'infirmière 24-48 heures avant l'intervention au centre de recherche).

6.4 Méthodes de dosage

Les échantillons de sang (veineux) sont immédiatement traités (centrifugation) pour mesurer les niveaux de glucose plasmatique et sont stockés par la suite à -80 °C pour une mesure ultérieure d'autres hormones :

- Le glucose plasmatique est mesuré immédiatement par l'analyseur YSI 2300 STAT Plus (Yellow Springs, OH, USA) utilisant la glucose oxydase comme méthode de dosage.
- L'insuline et le glucagon à l'aide des essais immunologiques (Millipore, Billerica, MA, USA).

6.5 Capacité physique maximale VO₂ peak

La condition physique est évaluée à l'aide d'un test d'effort gradué, adapté de Storer et al (22), sur un ergocycle (ER 900; Ergoline 900, Bitz, Allemagne) jusqu'à épuisement volontaire avec une puissance augmentée de 10, 15 ou 20 Watts chaque/minute. Les échantillons de gaz expirés ont été analysés via une chambre de mélange en utilisant une station de test cardiorespiratoire Moxus cardiorespiratory station (AEI Technologies Inc, Naperville, IL, USA). La consommation d'oxygène du pic VO₂peak correspondait à la valeur moyenne la plus élevée atteinte sur 30 secondes. Selon le design de chaque étude, l'intensité de l'exercice pendant les interventions est surveillée par calorimétrie indirecte (O₂ et CO₂) à l'aide d'un masque facial.

6.6 Description de l'algorithme du PA mono-hormonal

C'est une description générale du design de l'algorithme du PA mono-hormonal utilisé dans nos études. L'algorithme de dosage était basé sur un modèle de contrôle prédictif et adopte l'approche par compartiment pour décrire la dynamique insuline-glucose (Lucie, IRCM, Canada). L'algorithme est initialisé en utilisant le poids corporel, les besoins quotidiens en insuline et les ratios insuline /glucides. L'algorithme de dosage utilise un modèle paramétrique compartimental basée sur la physiologie qui se compose de sous-modèles : cinétique d'absorption de l'insuline (2 compartiments), cinétique d'absorption des repas (2 compartiments), cinétique du glucose plasmatique (2 compartiments) et cinétique du glucose interstitiel (1 compartiment). Les horizons de contrôle et de prédiction sont fixés à 4,5 heures et une fonction d'objectif quadratique est

utilisée. L'état du modèle est continuellement mis à jour par un filtrage de Kalman basé sur la discordance (*mismatch*) entre le modèle et les mesures. Les bolus prandiaux sont déterminés par la logique floue. Les bolus prandiaux représentaient toujours 70 à 100% de la teneur en glucides multipliée par le rapport individualisé insuline / glucide (g CHO par unité d'insuline). Les estimations de la glycémie avant le repas et sa tendance sont prises en considération pour calculer la dose exacte de bolus prandial.

Figure 27. – PA et DT2 (Article 4)

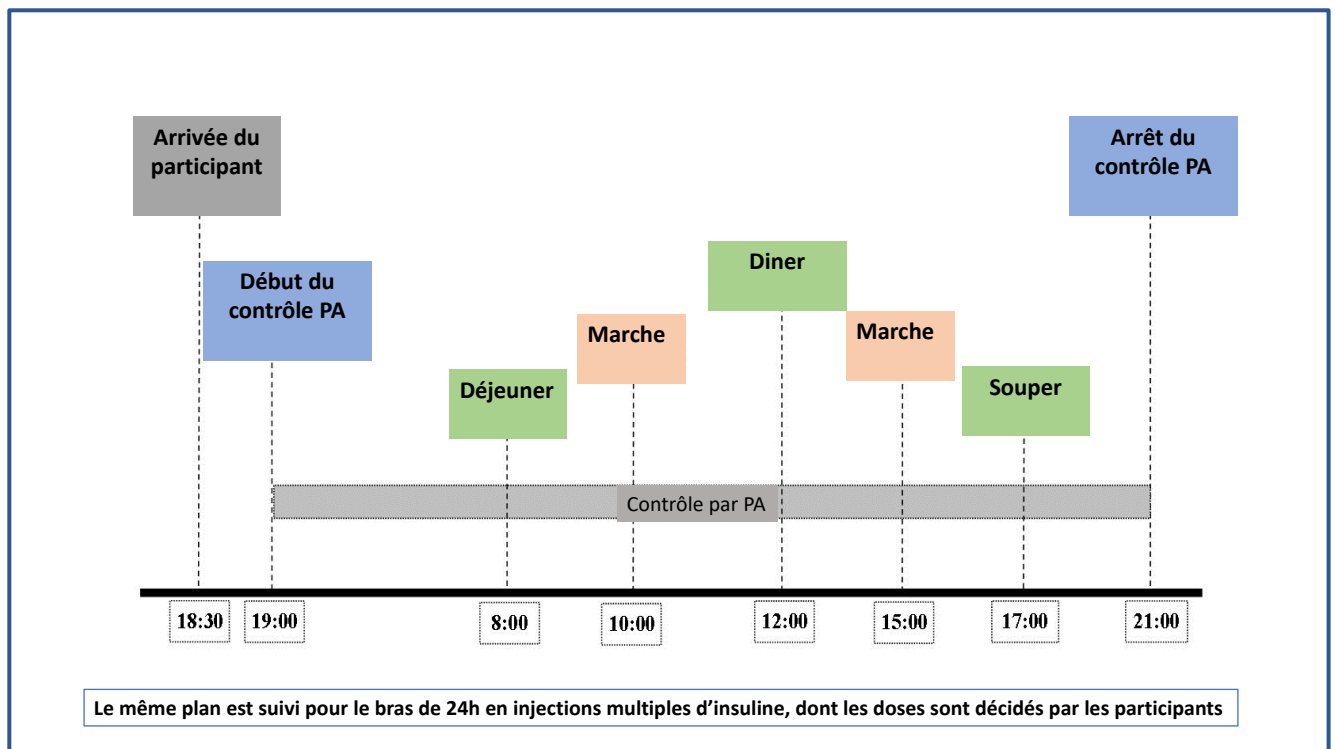


Figure 28. – PA et exercice postprandial (Article 5)

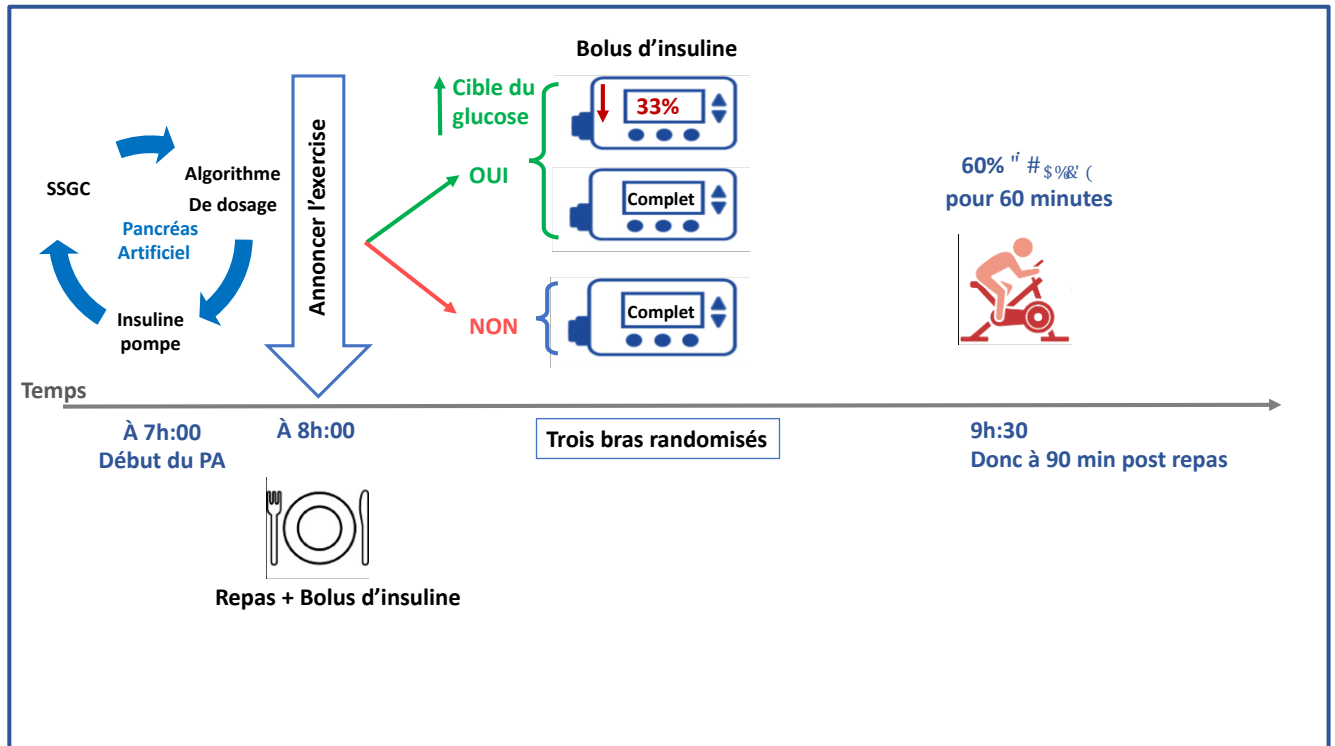
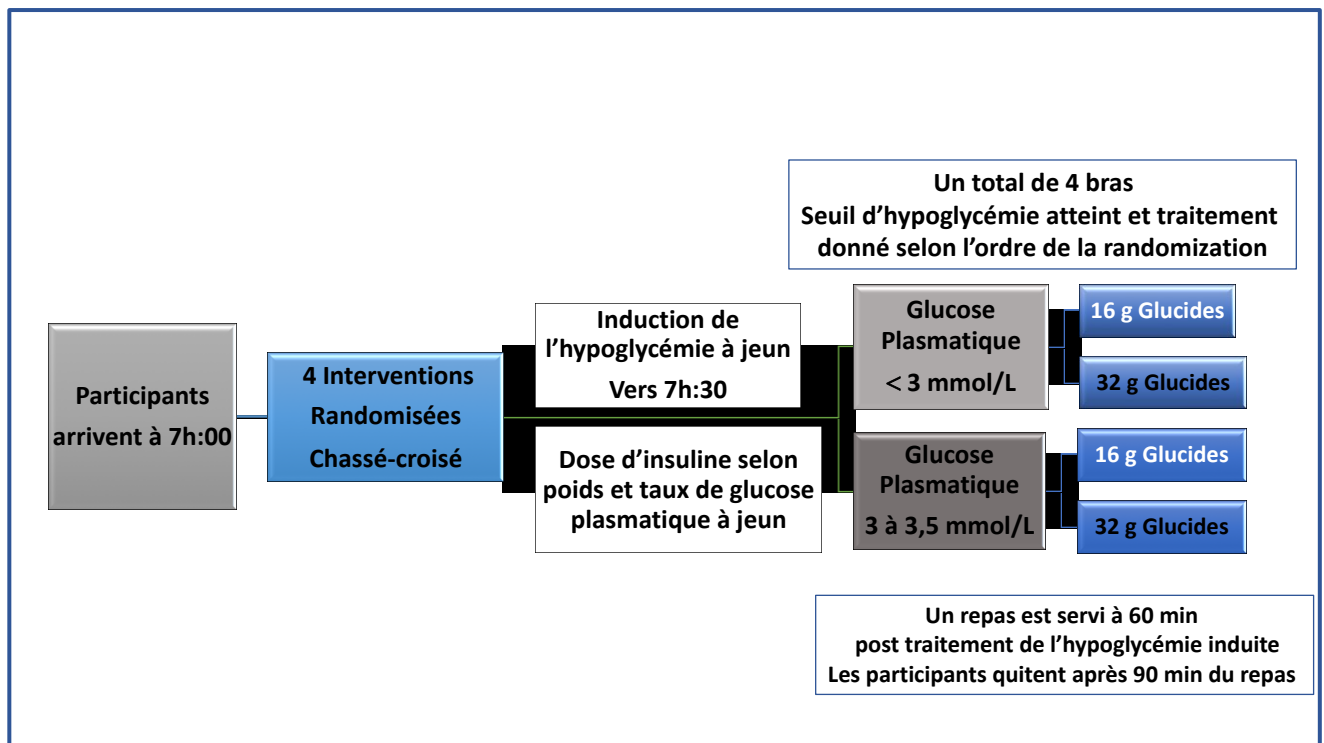


Figure 29. – Traitement de l’hypoglycémie (Article 9)



Chapitre 7 - Résultats

Contributions aux différents projets dans cette thèse :

Pour chaque article/projet, la contribution de tous les auteurs (la mienne incluse) se retrouvent en détails à la fin du manuscrit relatif dans les sections de ce chapitre de résultats.

Étant une première auteure ou première co-auteure de tous les articles inclus dans cette thèse, mon rôle était majeur et j'étais étroitement impliquée dans presque toutes les étapes des projets effectués dans le cadre de cette thèse : En résumé, j'ai élaboré les questions de recherche et participé à la rédaction et finalisation des protocoles de recherche. Pour les essais cliniques, j'étais responsable, aidée par des coordonnatrices de projet ou infirmières, du recrutement des participants, le déroulement de leurs multiples visites d'admission et d'intervention, la tenue de dossiers et la saisie des données. J'ai effectué aussi les analyses statistiques épaulée par des biostatisticiens au besoin. J'ai interprété les résultats et les analyses et j'ai rédigé les manuscrits originaux issus de chaque projet. J'ai assuré les processus de soumission de tous les manuscrits puis de la révision et les resoumissions au complet pour publications. Dans l'annexe 1, sont regroupées mes autres contributions académiques au cours de mon doctorat qui n'étaient pas incluses directement dans cette thèse.

7.1 Article 1: Insulin pumps and artificial pancreas

Statut: Publié dans Encyclopedia of Endocrine Diseases

Référence: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2nd Edition, Academic Press, October 2918, page 245-258.

Title: INSULIN PUMPS AND ARTIFICIAL PANCREAS

Authors: Nadine Taleb*, Véronique Gingras* and Rémi Rabasa-Lhoret.

Nadine Taleb, MD, MSc

Véronique Gingras, RD, PhD

Corresponding Author:

Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD

*Equal contribution

Abstract

Several technologies have recently been implemented to advance the management of insulin replacement in diabetes. The aim of these technologies is to provide the patients with better tools to meet the glycemic targets and to improve treatment flexibility and quality of life. Continuous subcutaneous insulin infusion using insulin pumps allowed a more flexible insulin delivery and continuous glucose monitoring by subcutaneous sensors improved glucose profiling to guide, in real-time, diabetes management. Different combinations of insulin pumps and glucose sensors have been made available over the years with the most advanced and promising being their integration in the external artificial pancreas. Better glucose control with a reduced risk of hypoglycemia has marked the clinical studies testing the artificial pancreas across different ages and conditions. This chapter sheds the light on these various technologies displaying their mode of action, clinical efficacy and limitations and discusses the challenges that still need to be overcome in the future of diabetes management.

Keywords: Artificial pancreas, Continuous subcutaneous insulin infusion, Closed-loop systems, Insulin pump, Glucose sensor, Continuous glucose monitoring system, Glycemic control, Insulin, Glucagon, Technology, Type 1 diabetes , Type 2 diabetes

Glossary:

- Basal insulin: insulin that controls blood glucose in the fasting state.

- Beta cells: insulin-producing cells located in the islets of Langerhans of the endocrine pancreas.
- Bolus insulin: insulin administered to cover requirements for meals or used on occasional basis to correct high glucose levels.
- Carbohydrate counting: meal planning method where the patients need to estimate the carbohydrate content of their meals and match their insulin bolus accordingly. See also Insulin-to-carbohydrate ratio.
- Continuous subcutaneous insulin infusion: insulin infusion through the subcutaneous depot via an infusion device, also called insulin pump.
- Continuous glucose monitoring system: device measuring glucose levels in the subcutaneous interstitial fluid every 1 to 5 minutes via a small subcutaneous probe.
- Glycated hemoglobin (HbA1c): a biomarker of glucose control which represents the average glycemia over the past 2 to 3 months.
- Gestational diabetes: diabetes that develops during pregnancy and which in most cases resolve after delivery.
- Glucometer: device that measures capillary blood glucose.
- Hyperglycemia: High blood glucose, possibly accompanied with symptoms (e.g. Thirst, headache). Generally defined as blood glucose >10.0 mmol/L.
- Hypoglycemia: Low blood glucose, typically accompanied with symptoms (e.g. trembling, sweating, hunger). Generally defined as blood glucose <4.0 mmol/L.
- Hypoglycemia unawareness: a condition where hypoglycemia symptoms recognition is attenuated or absent.
- Insulin pump: a device that infuses insulin through the subcutaneous depot, also called continuous subcutaneous insulin infusion.
- Insulin-to-carbohydrate ratio: a method to determine how much insulin is needed proportionally to the carbohydrate content of the meal, generally expressed in units of insulin per 10g of carbohydrates. See also carbohydrate counting.
- Ketosis: excess formation of ketones in the blood seen in cases of hyperglycemia in the context of low insulin levels and metabolism predominantly based on lipid substrates.

- Self-monitoring of blood glucose: measurement of blood glucose with glucometers.

1.Introduction

The two most common types of diabetes are distinguished by their main pathophysiology. Type 1 diabetes (T1DM) is characterized by an autoimmune destruction of the endocrine Beta cells of the pancreas resulting in complete insulin deficiency (1). It thus necessitates life-long insulin replacement from the time of diagnosis, which can occur at any age starting in childhood. Type 2 diabetes (T2DM) is approximately 10 times more frequent, it occurs mainly in adulthood and is due, in its early stages, to a state of insulin resistance coupled to relative insulin deficiency (2). T2DM is treated with a large array of oral or injectable hypoglycemic agents; however, insulin deficiency worsens over the years requiring insulin replacement for many patients at some point in the course of their disease. Both types of diabetes (T1DM and T2DM) face a rising prevalence. An optimal control of blood glucose levels is essential to prevent diabetes-related microvascular complications (retinopathy, nephropathy and neuropathy) and, on the long-term, also possibly contribute to macrovascular risk reduction (coronary artery disease, strokes, etc.) (3, 4)

Insulin replacement in diabetes is achieved with subcutaneous injections using multiple daily injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) systems also called insulin pumps (5, 6). The main goal of CSII is to provide a more flexible insulin delivery. To mimic insulin action in subjects without diabetes, exogenous human insulins or analogs are designed as long or rapid release formulations from the subcutaneous depot; long release insulins are used to replace daily basal insulin needs while rapid acting boluses cover postprandial insulin requirements (Fig. 1) (6). Only rapid acting insulins are used in pumps because of their continuous infusion mode of action.

Despite significant improvements in insulin formulations, delivery systems and treatment modalities, many insulin-dependent patients do not reach the recommended glycemic target (represented by a glycosylated hemoglobin HbA1C level that is $< 6.5\%$ or $< 7\%$, depending on various diabetes associations recommendations and patient's age and conditions) (7, 8). Intensifying insulin replacement to decrease hyperglycemia

events is often challenged by an increased risk of iatrogenic hypoglycemia complicating diabetes management. Moreover, increased physical activity, illnesses, missed meals and erroneous carbohydrate counting, stress, low reproducibility in insulin absorption, infrequent blood glucose level monitoring via capillary testing (glucometers), etc., adds-up and can lead to unpredictable changes in daily glucose levels.

Mimicking hormonal secretion by a normal pancreas with a technology that dynamically controls insulin infusions in a timely manner according to changing glucose levels has haunted researchers in the diabetes field for ages. In the years 2000's, continuous glucose monitoring systems (CGMS) have been implemented paving the way to further technological advances (9). CGMS measures glucose levels in the interstitial fluid every 5 to 15 minutes via a small subcutaneous probe providing an indirect measurement of blood glucose levels in the surrounding capillaries (9). With CGMS and better performing insulin pumps, the development of the external artificial pancreas also called closed-loop automated insulin delivery system (CLS), was made possible (10). An artificial pancreas consists of three components that communicate remotely including a CGMS, a hormone infusion pump and a dosing algorithm implanted in an external device (e.g. smart phone) or in the pump (10). The CGMS sends its glucose readings in real-time to the dosing algorithm that commands dynamic changes in hormonal infusion closing the loop of glucose control (Fig. 2) (10). The number of studies on the artificial pancreas has grown exponentially in the past years leading to the commercialisation of the first system in the United States in 2017 (11).

This chapter aims to explore the use of technology in diabetes management focusing on the uses, benefits and limitations of the insulin pumps, CGMS and artificial pancreas systems. We are also addressing challenges that need to be overcome in the future with these technologies.

2. Insulin pumps (CSII)

2.1 Description

Since the first therapeutic use of insulin in 1921, an important shift towards the use of technology has been observed starting in the 1970s with the introduction of the insulin pumps (CSII). The first pumps were not very popular at the time, mainly because of their inconvenient size and multiple technical issues (12). The new-generation pumps are smaller and come in two main designs: most available pumps have the reservoir connecting via a tubule to the subcutaneous catheter that infuses insulin; other systems called patch or tubeless pumps are directly attached to the skin with an underneath subcutaneous catheter (13). Based on the typical variation of insulin requirements across the day, patients can program their pump to deliver various basal rates and boluses of insulin. The pump is also used to administer meal boluses according to individualized insulin-to-carbohydrate ratios. The programming of pumps has become more sophisticated over the years. For example, nowadays insulin pumps offer several delivery profile selections (e.g. for days with and without physical activity), an estimation of the insulin on board (estimation of insulin already injected but not yet absorbed) and integrated meal as well as hyperglycemia correcting bolus calculator (13). Insulin pumps are mostly used by patients with T1DM and very few with T2DM. Rates of use in T1DM vary widely across different countries (e.g. 20-25% in the US and Norway and 6% in the UK) (13). According to the T1DM exchange registry in the US, the rate of CSII use varies also by age (up to 50% in children and adolescents) and ethnicity (22.1% in minorities vs. 34.55% in non-minorities) (7). CSII use rates can also be influenced by other factors such as diabetes duration, therapeutic objectives, general health, interest and motivation as well as reimbursement policy (e.g. private insurance or public drug coverage).

2.2 Clinical benefits

The clinical efficacy of CSII has long been established while its superiority (lower HbA1c with less hypoglycemia) in comparison to MDI has been proven in most patient populations; however, some authors and healthcare authorities challenge the magnitude of the cost required to achieve such benefits (12). A Cochrane systemic review and a recent meta-analysis in adult patients with T1DM revealed a decrease in HbA1C of 0.3% with CSII as opposed to MDI (14, 15). The incidence of severe hypoglycemia

(requiring a third-party assistance) is also decreased with CSII versus MDI especially for patients who are at increased risk for hypoglycemia (hypoglycemia unaware; low perception of hypoglycemia symptoms) (14, 16). The comparative evidence is less clear and harder to interpret in the case of mild and moderate hypoglycemia due to discrepancies in reporting and defining thresholds for these episodes. In the pediatric population, the evidence comes mostly from registries and prospective cohorts suggesting a better glycemic control with CSII. In the T1DM Registry, CSII users had lower mean HbA1c and were more likely to achieve levels lower than 7.5% while the difference was not significant in a European registry with younger participants (17). In a large population based case-control European cohort, children using CSII maintained average HbA1c values that are 0.6% lower than in MDI users and had a decrease in the incidence of severe hypoglycemia over a mean follow-up of 7 years (Fig. 3) (18). In general, positive effects on quality of life and personal satisfaction, partly due to the greater treatment flexibility, were reported with CSII use across all age groups (19-21). Few patients with advanced T2DM who are treated with basal-bolus insulin regimens use pumps. However, the number of users is expected to rise as more trials show a better glycemic outcome with CSII therapy. Patients with poorly controlled diabetes on MDI are the ones who benefit the most from shifting to CSII. In the OpT2mise trial undertaken in patients with poorly controlled T2DM despite using MDI, patients who switched to CSII required less total insulin doses and had a 0.7% additional HbA1c reduction, in comparison with patients kept on MDI, without increasing their risk of hypoglycemia (22). In a recent meta-analysis, a 26% reduction of insulin requirements without weight change and a reduction in HbA1c by 0.4% were observed in patients with T2DM after shifting to CSII therapy (23).

In the specific case of pregnant women with pre-existing diabetes or with gestational diabetes, the current evidence does not support CSII treatment over MDI. The available trials are small and do not always assess similar outcomes according to the latest Cochrane review including only 5 trials (total of 154 pregnancies) that are adequate for analysis (24). No clear differences between CSII and MDI could be detected for some of the reported primary outcomes including caesarian section risk, large-for-gestational-age birth and perinatal mortality nor for secondary outcomes such as

maternal weight gain, 24-hour mean blood glucose, mean maternal HbA1c and maternal hypoglycemia or hyperglycemia (24). Larger trials with adequate reporting of outcomes are still needed to compare CSII with MDI for pregnant women.

2.3 CSII related adverse events

The use of CSII is associated with a number of adverse events despite the progress in this technology and can be categorized into perfusion site or catheter problems, cutaneous reactions, metabolic adverse events and pump software problems. These adverse events are common and can occur in 40% of users per year but they necessitate hospital admissions only in very rare cases (25). The most serious adverse events are related to metabolic events, particularly diabetic ketoacidosis that can result from perfusion site/catheter failure with a prolonged period spent without insulin infusion (25). In a recent online survey including adult patients and examining their perceptions about CSII use, the majority of participants perceived it positively, reporting improvements in glucose control without compromising their quality of life. However, technical issues related to perfusion site, catheter and cutaneous problems were quite common with only 3% of patients reporting no problems of any kind in the past year of use (26). Other major issues with CSII are the need to carry the pump at all times as well as associated costs (significantly higher than MDI) leading to limited access and coverage in a lot of countries.

3. Glucose sensors, sensor-augmented and threshold-suspend pump therapy

3.1 Glucose sensors

Glucose concentration monitoring is an essential part of diabetes management, especially for T1DM. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) with capillary glucometers is cumbersome and is usually limited to few measurements per day. On the other hand, continuous glucose monitoring (CGMS) allows 24-hour glucose profiling in real-time with glycemic trends to foresee hyper or hypoglycemic episodes to which, in most of the cases, the patient can also be alerted by preset sensor alarms (9). CGMS includes a subcutaneous probe connected to the outer scan by a transmitter

that sends glucose measurements to the pump or to a separate receiver or, for a new type of sensors, it requires a scanning with a dedicated receiver (Fig.4).

Most CGMS still require at least two calibrations per day with capillary glucose levels obtained from a glucometer but some of the newer generations do not need calibration anymore (27). Interstitial glucose is an estimation of capillary glucose and not a direct measure. A certain delay is expected to equilibrate glucose between the interstitial and capillary compartments especially when blood glucose is rapidly changing such as during meals or physical activity; for example, the sensor may lag behind resulting in an underestimation of the rising postprandial blood glucose or, on the opposite, may result in a more problematic situation with an overestimation of the blood glucose while it's declining during exercise (28). Accuracy and performance of new-generation CGMS have improved significantly with a margin of error in comparison to blood glucose that decreased from $\pm 20\%$ with the first generation to $\pm 10\%$ with the third ones (29). Due to these improvements, US health authorities have recently approved one CGMS for making diabetes treatment decisions without the need for confirmation of sensor readings using a capillary blood glucose measurement (30). Clinical data supports the importance of CGMS in improving glucose control. A study conducted by the *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)* showed a reduction in HbA1c with regular use of CGMS in children and adolescents. This was similarly confirmed in adults with T1DM or T2DM (29, 31, 32). A recent meta-analysis of 11 randomized controlled trials similarly found a decrease in HbA1c (-0.3%) for patients with T1DM using CGMS and a decrease in time spent in hypoglycemia that did not, however, reach statistical significance. These benefits are observed in patients with insulin pumps as well as those treated with multiple daily injections (33); yet, less than 10% of patients with T1DM use CGMS on a regular basis, with a particularly low use of the devices in the pediatric population (34). This is mainly related to cost and low public or private coverage, but also to possible difficulties for some patients with the use of technology, the amount of data it generates and the need to have an additional device attached to the body.

3.2 Sensor-augmented, suspend and predictive suspend pump therapy

The development of CGMS allowed the progression of CSII into sensor-augmented pump (SAP) therapy. SAP potentiates insulin therapy with real-time glucose levels to help patients in adjusting pump infusion accordingly (35, 36). Improvement in comparison with MDI have been observed in most studies including a meta-analysis of 4 randomized controlled trial (HbA1C decreased by an average of 0.7% with SAP) (15). Improvement in HbA1c was also seen in comparison with CSII in addition to a decrease in hypoglycemia (37).

Recently, two new systems, suspend and predictive-suspend, have evolved adding advanced features to SAP with the objective of reducing hypoglycemia. In the suspend pump system (also referred to as threshold-suspend), low glucose sensor values can trigger an automatic transient (up to 2 hours) pump suspension. Suspend systems have shown the ability to reduce the frequency and duration of non-severe hypoglycemic episodes by one third without increasing the risk of ketosis or worsening HbA1c levels (35, 36). Further progress has been achieved with the predictive – suspend systems which predict the risk of reaching the defined hypoglycemia threshold and allow an earlier insulin suspension. A trial addressing the risk of severe hypoglycemia have shown that such insulin suspension system can probably eliminate this major acute complication (36).

4.External artificial pancreas or closed-loop system (CLS)

4.1 Definition and components

The artificial pancreas (AP) or closed-loop automated insulin delivery system (CLS) brought the combination of CGMS and pump therapy a step further with automation of hormone delivery to improve glucose control and reduce the burden of self-management. It is one of the most promising therapies for T1DM. In this system, insulin only (single-hormone artificial pancreas) or insulin and a second drug, typically glucagon (dual-hormone artificial pancreas), infusion rates are regulated in a dynamic fashion based on algorithm-generated recommendations which rely on continuous glucose monitoring systems readings. In dual-hormone artificial pancreas, glucagon is administered as intermittent mini-boluses to further prevent and treat hypoglycemia in a pre-emptive way and/or to allow more aggressive insulin therapy without increasing

hypoglycemic risk. The *JDRF* recently published a pathway towards fully automated artificial pancreas starting from currently available systems and the future steps that need to be achieved (38) (Fig. 5).

A key step in recent years was the ability to move to outpatient studies with automated glucose control. Kovatchev et al. conducted, in 2014, the first automated single-hormone artificial pancreas study using the DiAs platform (39) and since then, many research groups have developed and studied automated systems (40-44). The first hybrid artificial pancreas (MiniMed 670G; Medtronic) has been introduced to the US market in April 2017. This system is called hybrid because it still requires interventions from the patient to announce to the artificial pancreas system and to initiate required adjustments during exercise (e.g. suspension or reduction of insulin infusion) and during meals (e.g. bolus based on carbohydrate counting).

In an artificial pancreas, the key addition to the pump and CGM is the predictive dosing algorithm used with the system. The general goal of the algorithm is to maintain glucose levels within a predefined target range minimizing hypo and hyperglycemia episodes. Two control models frequently used in the current artificial pancreas studies are the *Proportional-integral-derivative* (PID) and the *Model predictive control* (MPC). The PID model is a reactive strategy considering the actual glycemia and the baseline glucose level (proportional component), the area under the curve between measured and desired target glucose level (integral component) and rate of change of glucose levels (derivative component) (10). Adaptations to this model have been proposed to reduce the risk of early postprandial hypoglycemia but resulted in higher mean glucose levels (45, 46). MPC has been favoured by most research groups over the past few years. This model integrates subcutaneous insulin and interstitial glucose kinetics through compartments to calculate insulin dosing. MPC allows adjustments in response to meals and manual insulin boluses or corrections by adding a meal compartment (10). A compartment for glucagon kinetics is also incorporated in dual-hormone artificial pancreas. Importantly, MPC is based on repeated optimisation steps at finite times. Cobelli compares the strategies of MPC to those applied in a chess game (47). Previous glucose levels constitute the history of the game and are used to plan several moves-

ahead (insulin infusion rates) but only the first move is applied (ex. insulin infusion rate over the next ten minutes) followed by a re-evaluation of the adversary response (new glucose data) to re-plan the subsequent moves-ahead and so on, repeatedly. This strategy can thus adjust for unexpected events such as new information entered into the meal compartment. Some controllers include the fuzzy logic approach in their models (48, 49) which relies on estimated rather than accurate values and thus allows integrating the empirical knowledge of health practitioners. Several algorithms also have safety checks in their models to limit the maximum rate of insulin infusion or to suspend it in the case of rapidly decreasing glucose levels (10).

4.2 Clinical studies and benefits

The artificial pancreas could help reduce the burden associated with day-to-day self-management while improving glucose control (10). Its efficacy over conventional insulin pump therapy for glycemic control in patients with T1DM was demonstrated in several studies (10, 50, 51). The main benefits associated with the artificial pancreas are: improved glucose time in target range and reduced time in hypoglycemia. Both benefits being more pronounced at night-time than during daytime (52-58).

Studies comparing the artificial pancreas to conventional pump therapy have shown improvements from 10 to 15% of the time in target range. The largest outpatient study so far included 33 adults and 25 children, and lasted 12 weeks. In this study, Thabit et al. (AP@home Consortium) compared the suspend-threshold pump system to the automated single-hormone artificial pancreas over a 12-week period in children and adults with T1DM (59). Children were using the system overnight only while adults were using it all day and night. Time in target range was significantly improved by 11% in adults and 9% in children using the artificial pancreas while reducing mean glycemia (-0.8 mmol/l), HbA1c (-0.4%) and time spent in hypoglycemia (59). More recently, with the 12-week use of the MiniMed[®] 670G (Medtronic, first hybrid artificial pancreas system on the market), a 7% improvement of time in target range was observed in adolescents, and a 5% improvement was observed in adults, to note that this study is a safety non-randomized trial (43). Improvements in time in target range vary based on study length, type of artificial pancreas used (single or dual-hormone), time of its use

(night only or all day) and treatment comparators (insulin pump or sensor-augmented therapy) (60). A meta-analysis showed that, overall, the artificial pancreas improves time in target range by 12.59% (9.02 – 16.16%) (equivalent to 172 min/day) compared to conventional treatment, and that dual-hormone systems are associated with a greater improvement (19.52%, 281 min/day) compared to single-hormone systems (11.06%, 159 min/day) (60). The different artificial pancreas systems have been particularly efficient at night. A combined analysis of the studies conducted by the Cambridge research team showed that the single-hormone artificial pancreas, as compared to conventional therapy, was associated with an 18.5% increased time in target range and a 0.9% lower time spent in hypoglycemia (61). A two-month study with a single-hormone system worn only at night showed the same benefits along with a reduced glycated hemoglobin (56).

An important reduction of the time spent in hypoglycemia, in the order of four to eight times, has also been observed with the artificial pancreas in comparison to conventional therapy depending on study conditions (55, 62-64). This reduction is one of the most consistent benefits of artificial pancreas systems and it has been particularly important at night. According to the latest meta-analysis, time spent in hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l) was reduced by an average of 35 minutes per day overall with the artificial pancreas (27 min with single-hormone systems and 54 min in dual-hormone systems) (60).

No significant safety issues have emerged from the longest available trials (3 months) with single hormone artificial pancreas systems (59, 65). For example, in the longest outpatient trial that was conducted over three months, loss of connectivity between the algorithm and the pump occurred in two instances and once the artificial pancreas system was not turned on by mistake. In the case of loss of connectivity, the pump operates with a pre-set insulin infusion as a safety measure (59).

4.3 Multi-hormonal approach with the artificial pancreas

Achieving fully automated glucose control with a single-hormone approach may prove to be impractical especially that diabetes is not limited to insulin deficiency but involves

other hormonal defects as well. Thus, the multi-hormonal approach with artificial pancreas systems is of significant interest. The hormone most used is glucagon through dual-hormone studies; glucagon addition mainly aims to reduce the risk of hypoglycemia but it could also allow more aggressive insulin infusion aiming for lower mean blood glucose without increasing hypoglycemic risk (59). The Bionic Pancreas group (Boston) examined the efficacy of the dual-hormone artificial pancreas compared to conventional therapy in several automated outpatient studies (41, 57, 62). Their longest study to date extended over 11 days and showed, in adults, a reduced mean glycemia (-1.1 mmol/L) compared to conventional therapy and a reduction of time spent in hypoglycemia (41). In children (6 to 11 years old), the dual-hormone artificial pancreas was also associated with a lower mean glycemia compared with conventional therapy (7.6 mmol/L vs. 9.3 mmol/L) while reducing hypoglycemia frequency (62). The CLASS Program group (Montreal) is the only one to have developed in parallel single- and dual-hormone systems, allowing a direct comparison between the two strategies in different contexts (53, 64, 66-69). As observed in previous studies, the dual-hormone artificial pancreas improved time in target range while reducing time spent in hypoglycemia compared to conventional therapy as well as single-hormone artificial pancreas (67) the difference being more pronounced at night than for the entire day (64, 70). The longest published face to face comparison of single and dual-hormone artificial pancreas systems (60 hours) demonstrated benefit for dual-hormone over single-hormone artificial pancreas for glucose time below 3.5 mmol/L while both systems were superior to control SAP therapy for all hyperglycemic thresholds (70).

The addition of pramlintide to the artificial pancreas has also been explored recently (71, 72). Pramlintide, a stable analog of the defective hormone amylin, reduces post-meal glycemic excursion mainly by slowing gastric emptying and suppressing glucagon release (73). Meal pramlintide injections in the context of artificial pancreas have been associated with improved postprandial blood glucose excursions in the small studies conducted to date (71, 74). The use of pramlintide in an infusion pump is being proposed and tested by some research groups. Short-term studies have also explored the addition of other adjunct therapies such as incretins (DPP4 inhibitors and GLP-1 analog) (75, 76).

Awaiting further studies, it is expected that multi-hormone artificial pancreas systems would be beneficial for certain patients or in certain situations such as in patients failing to achieve optimal glucose control with single-hormone systems, those with impaired awareness of hypoglycemia or with brittle diabetes, or during exercise (69). Adding other hormones to the artificial pancreas imposes increased complexity (additional material, pumps, reservoirs, tubules and catheters) and costs. Another challenge is to prove the safety of such chronic daily use of glucagon or pramlintide. The safety of chronic glucagon use has not yet been established and considering the multiple systemic effects of glucagon, its long-term chronic use has to be monitored (77). No side effects have been reported in most dual-hormone systems, but an increased nausea perception was observed with the longest study of 11 days (41). Finding a stable glucagon formulation that withstands the fibrillation and degradation in an infusion pump is also a pressing need. The currently used formulation of the hypoglycemia emergency kits require reconstitution and immediate use. Available evidence support possible use in pumps for up to 24-hour thus requiring daily change with freshly reconstituted glucagon (78). Thus, despite its potential benefits (lower hypoglycemic risk, lower mean glucose, better postprandial glucose control), multi-hormone artificial pancreas systems still have a lot of challenges to overcome and warrant further clinical testing to confirm their feasibility before appearing on the market.

4.4 Artificial pancreas strategies in challenging conditions and use in specific patient populations

Besides the multiple benefits associated with artificial pancreas use, some challenges remain to be tackled such as optimal strategies for glucose control during-and-post meals and exercise. Its potential use and efficacy for specific patient populations also needs to be studied such as in children, pregnant women and patients with T2DM.

4.4.1 Meal Strategies with the artificial pancreas

Controlling postprandial glucose excursions is identified as a key component to achieve recommended HbA1c targets (79, 80) and meal carbohydrate content is the main determinant of this excursion (81, 82). Consequently, in intensive insulin therapy, prandial insulin dosage depends on the carbohydrate content of each

ingested meal (carbohydrate counting) (66, 80). Precision of carbohydrate counting is associated with better glycemic control (83) but it remains a challenging task for patients (84), with an average error in carbohydrate counting of approximately 20% (85). Any technology or strategy that would alleviate the burden of carbohydrate counting could not only improve overall glycemic control but patients' quality of life as well. Several strategies have been proposed to control post-meal glucose excursions with the artificial pancreas : 1) a fully automated artificial pancreas (no meal announcement); 2) hybrid artificial pancreas with a meal bolus announcement implemented by the patient based on the carbohydrate content of the meal; 3) hybrid artificial pancreas with a meal announcement strategy that is completely or partially independent of the carbohydrate meal content (simplified meal bolus) (86).

1) *Fully automated artificial pancreas (no meal insulin bolus)*

A fully automated artificial pancreas is entirely reactive to real-time glucose values and no meal information is manually announced to the algorithm. While it offers the advantage of relieving the patient from frequent interventions, such as carbohydrate counting; it should not be at the expense of good glucose control. Few groups are investigating the potential of a fully automated artificial pancreas in patients with T1DM (87-90), but these groups have, so far, all faced significant postprandial hyperglycemic excursions and late postprandial hypoglycemia (86). Some meal detection algorithms (91) or the addition of pramlintide (71) could potentially improve the performance of the fully automated system, but the strategies have not yet been tested in large randomized controlled studies.

2) *Hybrid artificial pancreas (accompanied with input from patients for meal bolus based on carbohydrate content of meals)*

Hybrid artificial pancreas, or artificial pancreas with carbohydrate-matched meal bolus that is manually fed to the algorithm has been well studied (92, 93). These studies typically demonstrate that hybrid systems, as compared to CSII, increase overall time in target range, reduces time in hypoglycemia,

and improves glucose control overnight. However, even if pre-prandial glucose values are improved, postprandial glucose control remains suboptimal. Glucose levels are kept in-target for 70-75% of the time with hybrid artificial pancreas with the remaining time spent outside target mostly due to post-meal hyperglycemia (10). Limitations of a hybrid system include the cumbersome carbohydrate counting and a potential increased risk of late postprandial hypoglycemia (87). A partial prandial bolus could thus be interesting but the optimal strategy remains to be determined. Administration of a prandial bolus equivalent to 30 to 50% of a carbohydrate-matched bolus with the rest of insulin being administered based on early post-prandial glucose profile has been associated with an improved postprandial glucose profile compared to the fully-automated system; yet, this strategy still requires carbohydrate counting (94).

3) *Hybrid artificial pancreas (accompanied with simplified patient input for meal bolus)*

Additional strategies have been tested to reduce or avoid the need for carbohydrate counting. In a pilot project, a prandial bolus based on body weight (0.047U of insulin per kg) was compared with a carbohydrate-matched bolus within the context of dual-hormone artificial pancreas. The simplified approach resulted in more prolonged glycemc excursion (95). The efficacy of a meal bolus based on semi-quantitative carbohydrate content assessment: patient's current insulin-to-carbohydrate ratio and meal category (e.g. snack, regular meal, large meal or very large meal) has also been investigated (66). This strategy was compared to carbohydrate-matched boluses in the context of single and dual-hormone artificial pancreas demonstrating its ability to achieve similar glucose control (66, 96). Adaptive meal-priming boluses have been developed and used in a first study by El-Khatib et al. in 2014 (97). With this strategy, patients have to select a meal (breakfast, lunch or dinner), and then select a meal size: typical, more than usual, less than typical or a small bite, eliminating the

need for exact carbohydrate counting. Outpatient studies have demonstrated the merits of this approach to improve glucose control in both adults and children (62, 97). Other teams using a similar approach based on semi-quantitative carbohydrate meal content rather than precise carbohydrate counting have shown comparable results (66, 86, 96). However, the simpler meal classification, the way to educate patients, risk associated with meal misclassification, impact of other macronutrients, possible risk of hypo and hyperglycemia, etc., still need to be explored in larger groups of patients with less controlled conditions.

In the current context, informing the algorithm of a pending meal consumption is probably a needed compromise so that the system is prepared to manage rapid prandial changes in blood glucose. Simplified meal priming approaches still require some carbohydrate content or meal size assessment, but are simpler and more convenient to patients than exact carbohydrate counting.

Postprandial glucose control in the context of the artificial pancreas is mainly challenged by CGMS lag time in the context of rapidly varying blood glucose, current pharmacokinetic profiles (delayed action, variability, etc.) of subcutaneously injected insulin, the impact of other nutrients (lipids, proteins, etc.) and the inter and intra-individual variability in insulin sensitivity (86). Some advances could compensate or resolve some of these issues, including: faster acting insulins such as the faster Aspart (FiAsp) in which modified excipients allow faster absorption which improves postprandial glucose profile (98-100), intra-peritoneal insulin infusion allowing a more physiologic hepatic action (101), and the use of other adjunctive therapies alongside advanced algorithms such as pramlintide, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-i).

4.4.2 Artificial pancreas strategies with exercise

Despite the established beneficial health effects of exercise, the majority of patients with T1DM lead a sedentary lifestyle (102, 103). This is partly due to the loss of

metabolic control and the increased risk of hypoglycemia during and up to 18 hours post exercise (104, 105). While in healthy subjects a suppression of insulin secretion and an increase of counter-regulatory hormones (catecholamines, glucagon etc.) occurs in a timely manner in response to increased uptake of glucose by muscles during exercise, patients with T1DM are challenged by the inability to adjust absorption of previously injected insulin and defective counter-regulatory hormones increasing their risk of hypoglycemia with most types of exercise (104, 106, 107). Several strategies have been studied to manage glucose during exercise such as the addition of snacks and/or reduction of basal or insulin boluses, but none of these strategies allow a reasonable hypoglycemia prevention and all require significant anticipation (108). The first artificial pancreas trials included exercise sessions but were not specifically designed or powered to examine its efficacy with exercise. Analysis of recent studies that specifically address exercise is also limited by the large variability in terms of type, duration, and intensity of exercise as well as snack consumption and time to preceding meals (69, 109, 110). Artificial pancreas control during exercise has shown potential for better glucose control than strategies applied with conventional therapy (109, 111, 112). For example, glucose control was improved with artificial pancreas compared to SAP during high intensity prolonged exercise (skiing) in adolescents mainly with improved time in target that was particularly observed late at night (113). Nevertheless, important challenges still need to be overcome with artificial pancreas systems during exercise. This is due to the sharp changes in glucose levels and subsequent delays in glucose sensing which impedes insulin infusion adjustment by the algorithm in a timely manner. Several strategies with CLS are being tested such as manual entry of pending exercise to the algorithm (ahead or at its start) or exercise detection by heart rate monitors, accelerometers or other sensors (69, 114, 115). Another promising strategy is the addition of glucagon in dual-hormone systems; in comparison to single-hormone artificial pancreas the number of exercise-induced hypoglycemic events was significantly reduced (3 vs 15 episodes out of 34 interventions) with glucagon addition during continuous and interval exercise sessions lasting 60 minutes (69). Therefore, the artificial pancreas has a good

potential to improve glucose control with physical activity but larger studies are still needed to determine the best strategies that allow a maximum benefit of this technology during exercise.

4.4.3 Particularities of the artificial pancreas in children

The use of the artificial pancreas in children is more recent; yet, studies have shown that its use in children and adolescents is feasible and improves glucose control, especially at night (94, 116). Many studies have investigated overnight glycemic control in children and these studies showed a substantial reduction of hypoglycemia frequency and duration (53, 117, 118). Fewer studies have investigated the benefits of the artificial pancreas during the day, but a recent study with children aged 5 to 8 years showed a reduced mean glycemia without increasing time in hypoglycemia using a single-hormone system compared to pump therapy over a 68-hour period (119). Young children are more vulnerable to hypoglycemia and this sub-group of patients presents specific challenges such as unpredictable appetite and food intake and variable physical activity patterns, and thus, the artificial pancreas could be particularly beneficial to address these challenges.

4.4.4 Artificial pancreas in pregnant women with diabetes

Diabetes in pregnancy could be related to a pre-existing diagnosis of T1DM or T2DM or could be diagnosed during pregnancy, also called gestational diabetes (120). A tight glucose control is required throughout gestation to reduce the multiple diabetes-related complications for the fetus (macrosomia, neonatal hypoglycemia, respiratory difficulties, etc.) and the mother (infections, pre-eclampsia, pre-term delivery, C-section, etc.) (120). Insulin is the mainstay treatment for diabetes in pregnancy through basal-bolus insulin regimen or insulin pumps. The first artificial pancreas study in pregnancy undertaken with single-hormone system in 12 women with pre-existing T1DM showed that tight glucose control was feasible and safe (less time spent in hypoglycemia) (121). A more recent study compared overnight artificial pancreas control with sensor augmented pumps over a 4-week period in 16 women showing a 15.2% increase in time in

target with the artificial pancreas without differences in hypoglycemia (122). The same women were then continued on artificial pancreas control during day and night for up to 14.6 weeks (including hospitalization, labor and delivery); glucose was in target for 68.7% of the time with a mean value of 7 mmol/l (122). The artificial pancreas in pregnancy seems to be safe and promising, thus larger studies are expected in the future.

4.4.5 Artificial pancreas in type 2 diabetes

Many patients with T2DM progress over the years to a state of insulin requirement on top of their insulin resistance (2). The use of basal insulin therapy and then intensive basal-bolus insulin regimen are thus needed for a large proportion of patients over the course of their disease. But even under insulin therapy, only one third of these patients reach glycemic targets. It is therefore proposed that the artificial pancreas could potentially improve glucose management in T2DM. So far, only two published studies have tested single-hormone artificial pancreas in T2DM. In the first trial, patients who were treated by oral hypoglycemic agents had 20% improvement in time spent in target glucose levels when the artificial pancreas was applied over 24 hours in a controlled laboratory setting (123). The second trial was conducted in patients admitted to the emergency ward who were treated with insulin to control their glucose levels; time in target was increased from 38% to 60% with artificial pancreas therapy during their hospital stay (124). An ongoing randomized cross-over study is currently comparing artificial pancreas with MDI over 24 hours in patients with T2DM on basal-bolus insulin regimen in a controlled laboratory setting (NCT02490085). Preliminary results showed more time spent within target glucose levels with artificial pancreas (+10%) which was particularly significant in the overnight period (+28%) without increasing hypoglycemic risk (125). Clinical testing of the artificial pancreas is thus warranted in a broader population of patients with T2DM through larger and longer trials including outpatient settings.

4.5 Patients' expectations and perceptions with artificial pancreas use

Most importantly, for an optimal use of the artificial pancreas, patients' expectations and perceptions need to be considered and prioritized. A study in parents of children with T1DM showed they were interested in the use of the artificial pancreas for nocturnal glycemic control and that they would trust such a system for their children (126). Similarly, a high interest in artificial pancreas use has been observed in adults (127). What patients expect from this technology is an improvement in glucose control with a system that is easy to use and that is reliable (128). Recently, a focus group study following artificial pancreas use showed that patients did perceive benefits including improved glycemic control, long-term reduced risk of complications, improved quality of life and a reduced diabetes-associated psychological burden (129). However, tasks that required their intervention (boluses, calibrations, etc.), technical issues with wearing the system, and a perception of elevated hyperglycemia frequency were reported as negative aspects of this technology (129). Artificial pancreas development and implementation need to account for patients' experiences and in some cases, some unrealistic expectations must be realigned.

5. Conclusion

Significant technological advances to manage diabetes have marked the last two decades and continue to move at a fast pace. Insulin pumps are offering a more flexible insulin delivery than MDI and can be an option for insulin-treated patients. Glucose sensors have taken glucose monitoring to a high level of detailed profiling. Combining these two technologies in sensor augmented pump therapy is currently the gold standard for intensive insulin therapy allowing the lowest achievable HbA1c concurrently to a reduced hypoglycemic risk. Despite the advantages of these advanced features, many barriers still need to be faced to make these costly therapies accessible to patients. Other unmet needs include the way to select patients that would most-benefit from incorporating technology in their treatment as well as optimal educational strategies allowing patients to take advantage of all the features of various devices.

These technologies also allowed the development of the artificial pancreas that has proved its efficacy in further improving blood glucose control and reducing hypoglycemic risk. Several challenges still need to be tackled with the artificial pancreas and larger and longer trials are needed. The addition of other hormones (glucagon and pramlintide) offers an interesting perspective (e.g. achieving fully automated glucose control) but still requires additional work specially to demonstrate incremental benefit and safety. Due to its increased complexity and cost, this multi-hormonal approach might be only justified in specific patients or conditions. However, on the long-term, a multi-hormonal approach is viewed as the way to reach fully automated glucose control. The first hybrid system has already been approved in the US and other systems such as the iLet™ (Beta Bionics) and Diabeloop (in France) will reach the market in the coming two to three years. The artificial pancreas is considered by most experts as the most promising therapy to revolutionize diabetes management making it safer and simpler.

Acknowledgments

This work was supported by funds from Canadian Diabetes Association and NIH grant number 1DP3DK106930-01 held by R R-L, and Canadian Institutes of Health Research scholarship held by NT and Fonds de Recherche Santé Québec scholarship held by VG.

Disclosure statements

NT and VG have no conflicts of interests to declare. RRL has the following to declare: Research grants from Astra-Zeneca, E Lilly, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis; Consulting /advisory pannel with Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis; Honoraria for conferences received from Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis; consumable gift (in Kind) from Abbott, Animas, Medtronic, Roche; unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; patent for T2DM risk biomarkers, catheter life & artificial pancreas; Purchase fees related to artificial pancreas from Eli Lilly

Figures

Figure 1. Comparison of insulin use in multiple daily injection (MDI) regimens and in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) systems

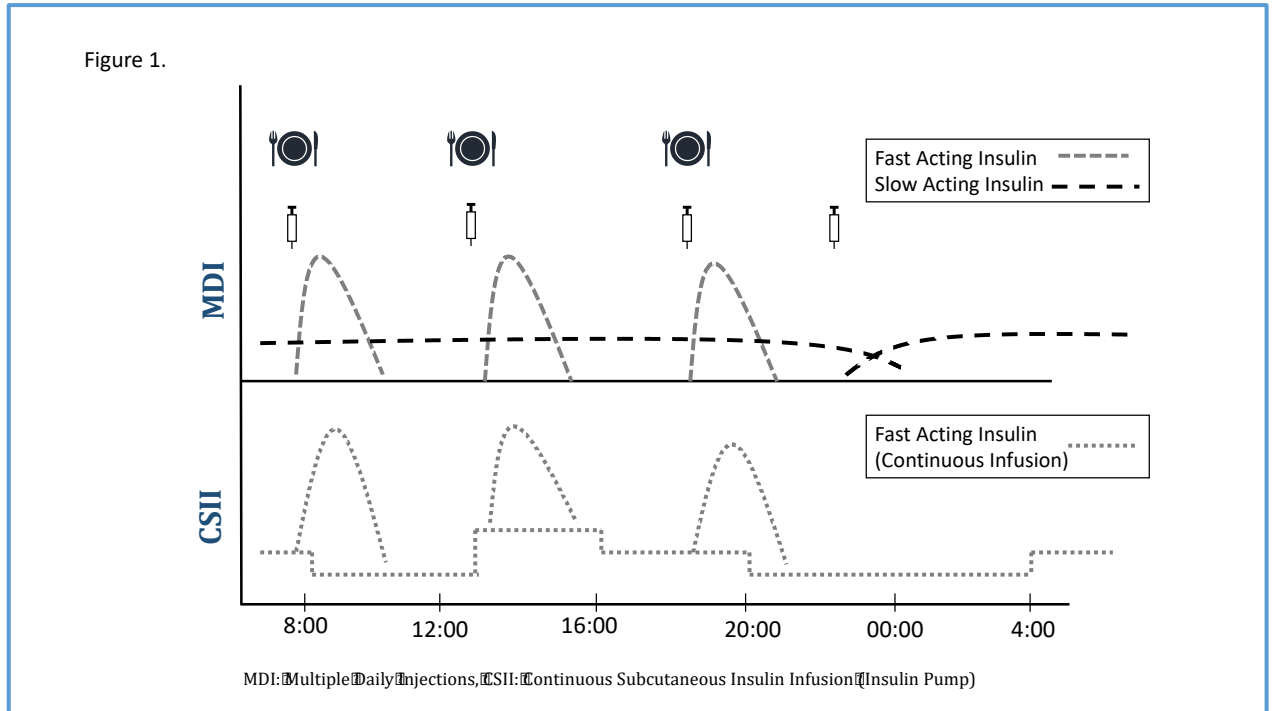


Figure 2. Artificial pancreas or Closed-loop insulin infusion system (CLS) components

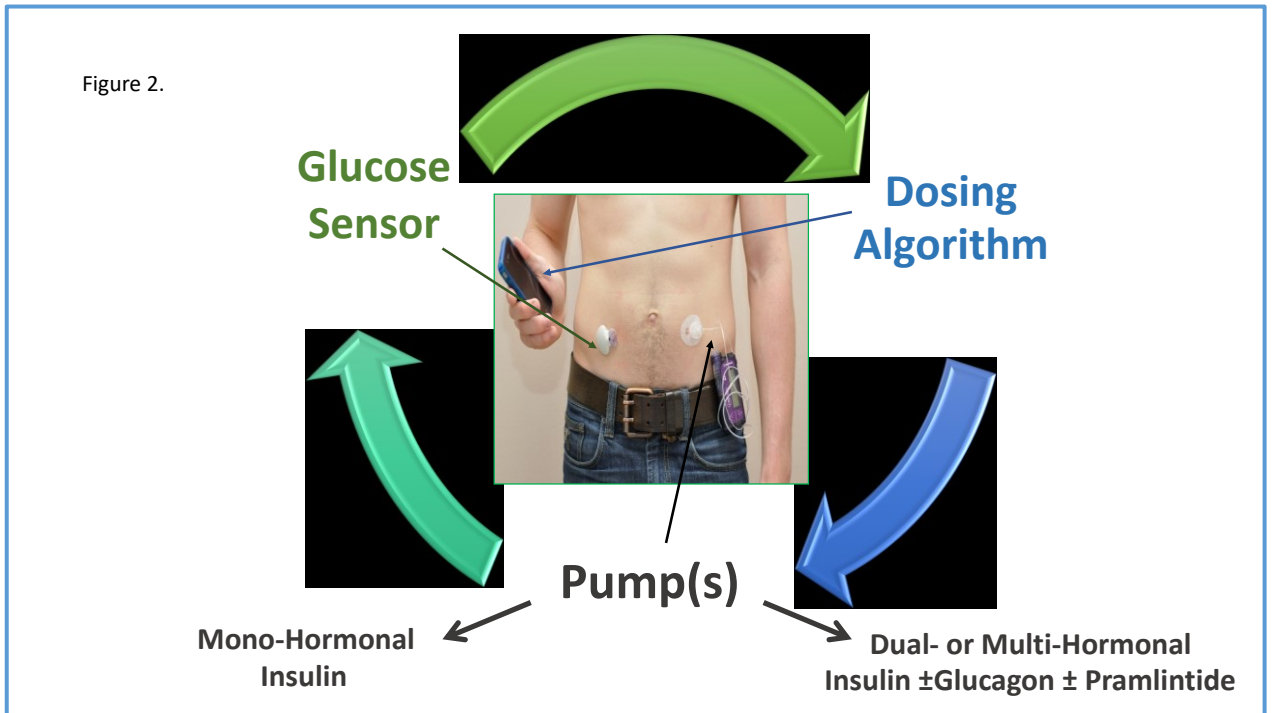


Figure 3. Examples of the two main insulin pump designs available on the market

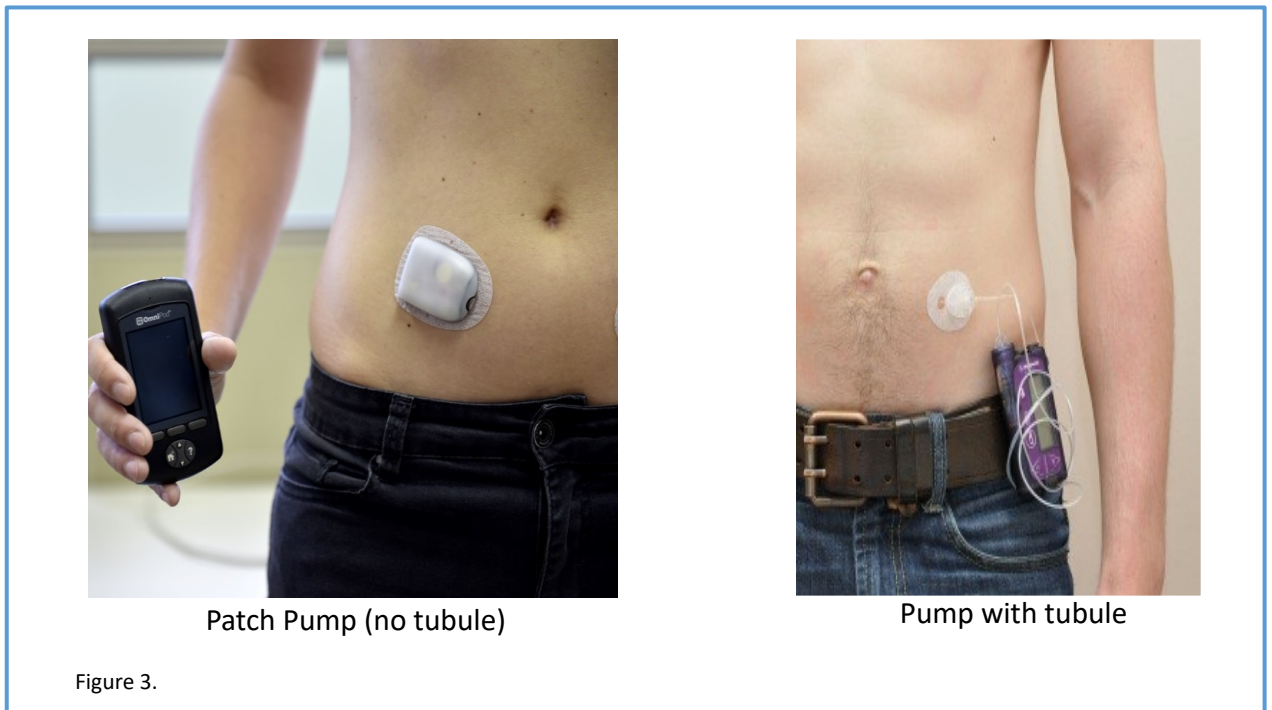


Figure 4. Schematisation of the subcutaneous probe and the transmitter which are two main components of the continuous glucose monitoring system (CGMS)

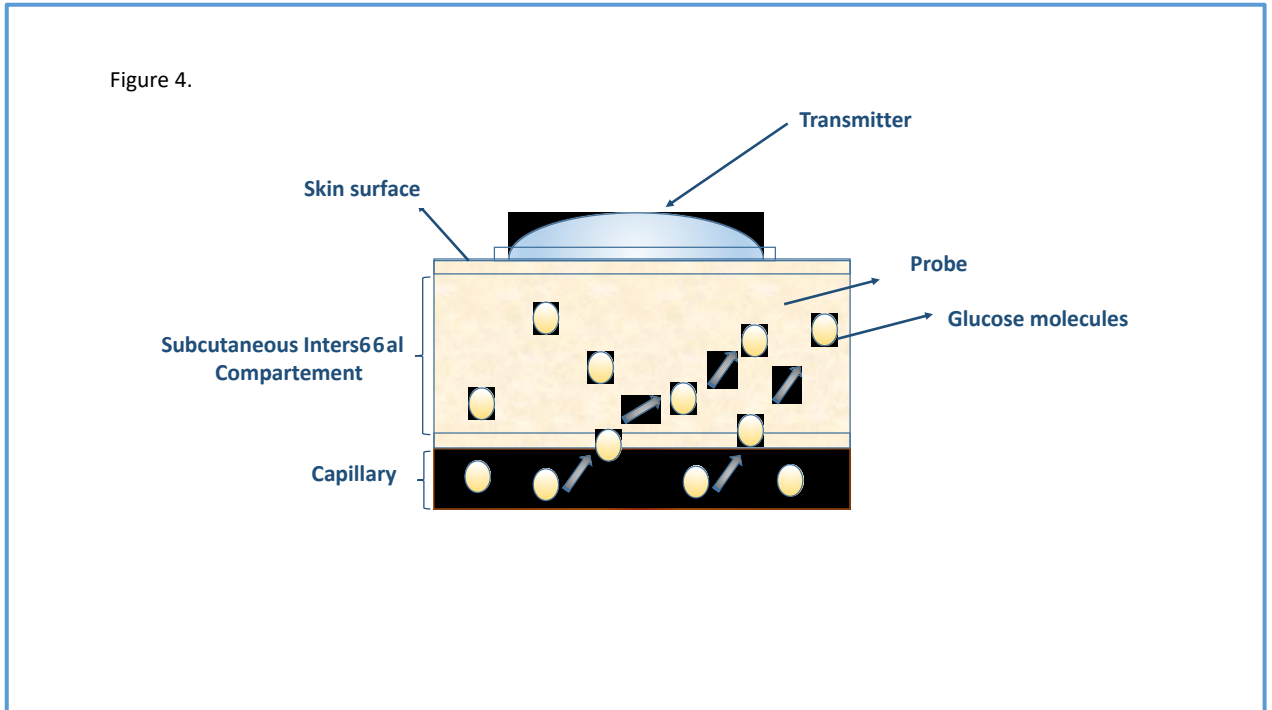
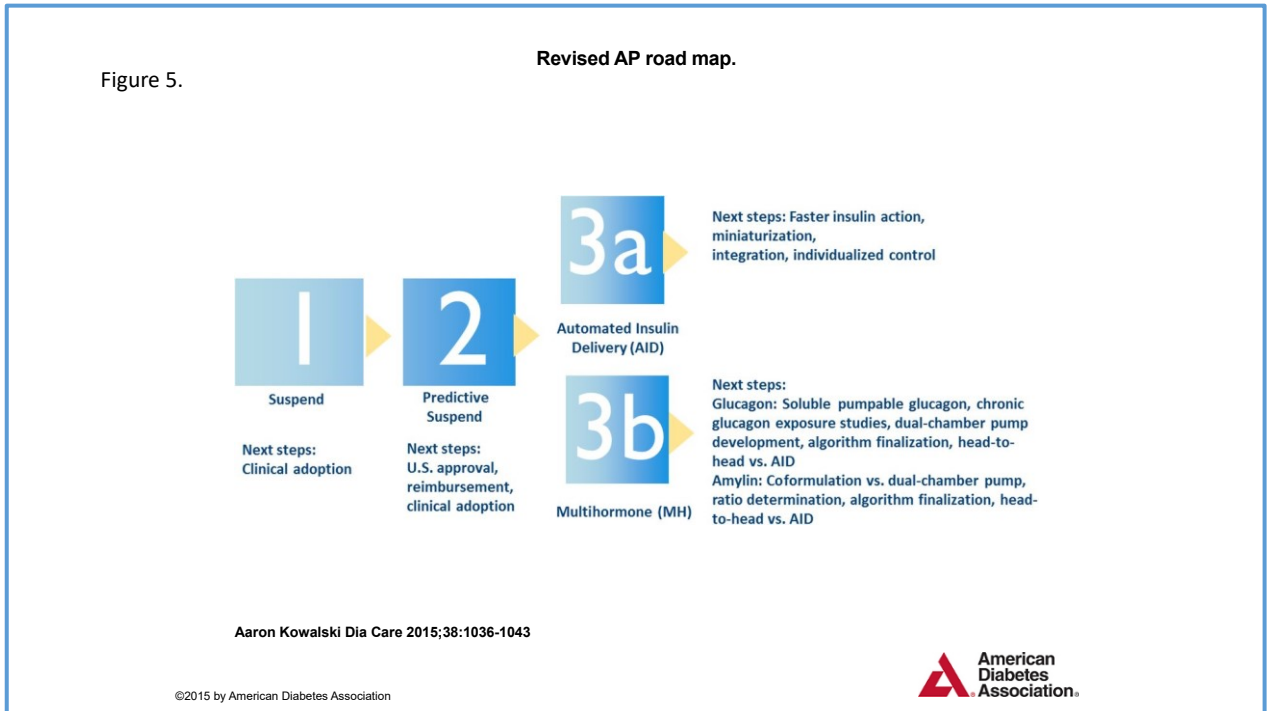


Figure 5. Revised artificial pancreas road-map from the JDRF (ref # 38)



REFERENCES

1. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. *Can J Diabetes*. 2013;37(4):269-76.
2. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S151-6.
3. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
4. 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.
5. Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa (ON)2015.
6. 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.
7. 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.
8. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV, Investigators V. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(10):978.
9. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-9.
10. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-805.
11. Voelker R. "Artificial Pancreas" Is Approved. *JAMA*. 2016;316(19):1957.
12. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161(19):2293-300.

13. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(3):389-400.
14. 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.
15. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47.
16. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008;25(7):765-74.
17. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, DiMeglio LA, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia.* 2014;57(8):1578-85.
18. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia.* 2013;56(11):2392-400.
19. Life EQSG--EoQo, Costs in Diabetes T, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med.* 2008;25(2):213-20.
20. Muller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM, German Working Group for Paediatric Pump T. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus--a large-scale multicentre pilot study. *Diabet Med.* 2009;26(5):493-501.
21. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with

- continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med.* 2002;19(9):746-51.
22. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1265-72.
 23. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic Control During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2017;40(5):715-22.
 24. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD005542.
 25. Ross PL, Milburn J, Reith DM, Wiltshire E, Wheeler BJ. Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta Diabetol.* 2015;52(6):1017-24.
 26. Nadine Taleb VM, Jennifer René, Sylvie Ott-Braschi, John C Pickup, Jean-Luc Ardilouze and Rémi Rabasa-Lhoret. . Online survey on perceptions and issues with continuous subcutaneous insulin infusion therapy in adults with type 1 diabetes. . *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2017;19(S1):A-1-A-133. (#256).
 27. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(11):787-94.
 28. 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.
 29. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18 Suppl 2:S23-213.
 30. Shapiro AR. FDA Approval of Nonadjunctive Use of Continuous Glucose Monitors for Insulin Dosing: A Potentially Risky Decision. *JAMA.* 2017.

31. 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.
32. Garg SK, Voelmle 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.
33. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care*. 2011;34(3):574-9.
34. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2702-9.
35. Bergenstal RM, Welsh JB, Shin JJ. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1474.
36. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1462-5.
37. Soupal J, Petruzelkova L, Flekac M, Pelcl T, Matoulek M, Dankova M, et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(9):532-8.
38. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1036-43.
39. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1789-96.
40. Bally L, Thabit H, Kojzar H, Mader JK, Qerimi-Hyseni J, Hartnell S, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):261-70.

41. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet*. 2017;389(10067):369-80.
42. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):313-25.
43. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):155-63.
44. Grosman B, Ilany J, Roy A, Kurtz N, Wu D, Parikh N, et al. Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Type 1 Diabetes During Supervised Outpatient Conditions. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(3):708-13.
45. Gondhalekar R, Dassau E, Zisser HC, Doyle FJ, 3rd. Periodic-zone model predictive control for diurnal closed-loop operation of an artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1446-60.
46. Palerm CC. Physiologic insulin delivery with insulin feedback: a control systems perspective. *Comput Methods Programs Biomed*. 2011;102(2):130-7.
47. 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.
48. Haidar A, Farid D, St-Yves A, Messier V, Chen V, Xing D, et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(3):211-4.
49. Mauseth R, Hirsch IB, Bollyky J, Kircher R, Matheson D, Sanda S, et al. Use of a "fuzzy logic" controller in a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(8):628-33.
50. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(7):385-95.
51. 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 : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(4):297-305.
52. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013;368(9):824-33.
53. 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.
54. Del Favero S, Place J, Kropff J, Messori M, Keith-Hynes P, Visentin R, et al. Multicenter outpatient dinner/overnight reduction of hypoglycemia and increased time of glucose in target with a wearable artificial pancreas using modular model predictive control in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(5):468-76.
55. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N, et al. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3025-32.
56. 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.
57. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient glycaemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313-25.
58. Wolpert H, Kavanagh M, Atakov-Castillo A, Steil GM. The artificial pancreas: evaluating risk of hypoglycaemia following errors that can be expected with prolonged at-home use. *Diabet Med*. 2016;33(2):235-42.
59. 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.

60. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):501-12.
61. Thabit H, Elleri D, Leelarathna L, Allen JM, Lubina-Solomon A, Stadler M, et al. Unsupervised home use of an overnight closed-loop system over 3-4 weeks: a pooled analysis of randomized controlled studies in adults and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(5):452-8.
62. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, Magyar KL, Selagamsetty R, Sinha M, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):233-43.
63. Kovatchev B, Cheng P, Anderson SM, Pinsker JE, Boscari F, Buckingham BA, et al. Feasibility of Long-Term Closed-Loop Control: A Multicenter 6-Month Trial of 24/7 Automated Insulin Delivery. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(1):18-24.
64. 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.
65. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2016;316(13):1407-8.
66. 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.
67. 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.

68. 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.
69. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. 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. *Diabetologia.* 2016;59(12):2561-71.
70. Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):713-20.
71. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, Kim G, Ruiz JL, Carria L, et al. Effect of pramlintide on prandial glycaemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(10):1994-9.
72. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, Palau-Collazo MM, Van Name MA, Tamborlane WV, et al. Mitigating Meal-Related Glycemic Excursions in an Insulin-Sparing Manner During Closed-Loop Insulin Delivery: The Beneficial Effects of Adjunctive Pramlintide and Liraglutide. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1127-34.
73. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev.* 2015;67(3):564-600.
74. Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(10):2189-95.
75. Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, Cantwell M, Heptulla RA. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(5):1011-7.
76. Underland LJ, Ilkowitz JT, Katikaneni R, Dowd A, Heptulla RA. Use of Sitagliptin With Closed-Loop Technology to Decrease Postprandial Blood Glucose in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017:1932296817699847.

77. Taleb N, Haidar A, Messier V, Gingras V, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes Obes Metab.* 2016.
78. Taleb N, Coriati A, Khazzaka C, Bayonne J, Messier V, Rabasa-Lhoret R. Stability of Commercially Available Glucagon Formulation for Dual-Hormone Artificial Pancreas Clinical Use. *Diabetes Technol Ther.* 2017.
79. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2090-5.
80. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S1-S212.
81. Scavone G, Manto A, Pitocco D, Gagliardi L, Caputo S, Mancini L, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med.* 2010;27(4):477-9.
82. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999;22(5):667-73.
83. Mehta SN, Quinn N, Volkening LK, Laffel LM. Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1014-6.
84. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:214-21.
85. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoe JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):19-23.
86. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017.

87. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(12):3344-50.
88. Ruiz JL, Sherr JL, Cengiz E, Carria L, Roy A, Voskanyan G, et al. Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1123-30.
89. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2010;2(27):27ra.
90. Blauw H, van Bon AC, Koops R, DeVries JH, consortium obotP. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(7):671-7.
91. Dassau E, Bequette BW, Buckingham BA, Doyle FJ, 3rd. Detection of a meal using continuous glucose monitoring: implications for an artificial beta-cell. *Diabetes Care*. 2008;31(2):295-300.
92. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(1):1-12.
93. Clarke WL, Anderson S, Breton M, Patek S, Kashmer L, Kovatchev B. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1031-8.
94. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2008;31(5):934-9.
95. Haidar A, Farid D, St-Yves A, Messier V, Chen V, Xing D, et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes Metab*. 2014;40(3):211-4.
96. Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. A Simplified Semiquantitative Meal Bolus Strategy Combined with Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Delivery in Patients with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(8):464-71.

97. El-Khatib FH, Russell SJ, Magyar KL, Sinha M, McKeon K, Nathan DM, et al. Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(5):1701-11.
98. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (Onset 1). *Diabetes Care*. 2017.
99. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017.
100. Heise T, Stender-Petersen K, Hovelmann U, Jacobsen JB, Nosek L, Zijlstra E, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2016.
101. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(4):735-8.
102. 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.
103. 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.
104. Riddell MC, Sigal RJ. Physical activity, exercise and diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(6):359-60.
105. 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.
106. 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.
107. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.

108. Taleb N, Rabasa-Lhoret R. Can somatostatin antagonism prevent hypoglycaemia during exercise in type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2016;59(8):1632-5.
109. Breton MD, Chernavvsky DR, Forlenza GP, DeBoer MD, Robic J, Wadwa RP, et al. Closed Loop Control During Intense Prolonged Outdoor Exercise in Adolescents With Type 1 Diabetes: The Artificial Pancreas Ski Study. *Diabetes Care*. 2017.
110. Jayawardene DC, McAuley SA, Horsburgh JC, Gerche A, Jenkins AJ, Ward GM, et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Adults with Type 1 Diabetes Undertaking High-Intensity Interval Exercise Versus Moderate-Intensity Exercise: A Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(6):340-8.
111. Dovc K, Macedoni M, Bratina N, Lepej D, Nimri R, Atlas E, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2017.
112. Huyett LM, Ly TT, Forlenza GP, Reuschel-DiVirgilio S, Messer LH, Wadwa RP, et al. Outpatient Closed-Loop Control with Unannounced Moderate Exercise in Adolescents Using Zone Model Predictive Control. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(6):331-9.
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. DeBoer MD, Chernavvsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with T1D. *Pediatr Diabetes*. 2016.
115. Jacobs PG, Resalat N, El Youssef J, Reddy R, Branigan D, Preiser N, 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;9(6):1175-84.
116. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(4):838-44.
117. Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, El-Khairi R, Benitez-Aguirre P, Acerini CL, et al. Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged

- 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000040.
118. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, Leelarathna L, El-Khairi R, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes care*. 2014;37(5):1204-11.
119. DeBoer MD, Breton MD, Wakeman C, Schertz EM, Emory EG, Robic JL, et al. Performance of an Artificial Pancreas System for Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017.
120. Berger H, Gagnon R, Sermer M, Basso M, Bos H, Brown RN, et al. Diabetes in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(7):667-79 e1.
121. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M, et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2527-9.
122. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(7):644-54.
123. Kumareswaran K, Thabit H, Leelarathna L, Caldwell K, Elleri D, Allen JM, et al. Feasibility of closed-loop insulin delivery in type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1198-203.
124. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):117-24.
125. Nadine Taleb AC, Jennifer René, Virginie Messier, José Morais, Ahmad Haidar and Rémi Rabasa-Lhoret. The efficacy of single-hormone artificial pancreas system at controlling glucose levels in insulin treated patient with type 2 diabetes: A randomized cross-over trial. *Diabetes*. 2017;66(supplement1):1050-p.
126. Elleri D, Acerini CL, Allen JM, Hayes J, Pesterfield C, Wilinska ME, et al. Parental attitudes towards overnight closed-loop glucose control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(1):35-9.

127. van Bon AC, Brouwer TB, von Basum G, Hoekstra JB, DeVries JH. Future acceptance of an artificial pancreas in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(7):731-6.
128. Gonder-Frederick L, Shepard J, Peterson N. Closed-loop glucose control: psychological and behavioral considerations. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1387-95.
129. Iturralde E, Tanenbaum ML, Hanes SJ, Suttiratana SC, Ambrosino JM, Ly TT, et al. Expectations and Attitudes of Individuals With Type 1 Diabetes After Using a Hybrid Closed Loop System. *Diabetes Educ.* 2017;43(2):223-32.

7.2 Article 2: Perceptions and experiences of adult patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Results of an online survey

Statut: Publié dans Diabetes Research and Clinical Practice

Référence: *Diab. Res Clin Pract.* 2018 Aug 2;144:42-50

Title: Perceptions and experiences of adult patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Results of an online survey

Authors : Nadine Taleb^{1,2}, Virginie Messier¹, Sylvie Ott-Braschi^{1,3}, Jean-Luc Ardilouze⁴ and Rémi Rabasa-Lhoret^{1,3,5}

¹Institut de recherches cliniques de Montréal

²Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal

³Montreal Diabetes Research Center & Endocrinology division Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada

⁴Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health sciences, Université de Sherbrooke

⁵Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal

⁶Montreal Diabetes Research Center

Correspondance to: Dr. Rémi Rabasa-Lhoret, Institut de recherches cliniques de Montréal

Word count: 3840 (Main text), and 248 (Abstract) 3 tables, 2 figures, supplementary material (3 tables)

ABSTRACT

Aims: To assess perceptions of patients using subcutaneous insulin infusion (CSII) about metabolic control, pump malfunctions, technical and insertion site adverse events (AEs) related to infusion sets/catheters as well as patients' practices.

Methods: Online survey (from June 2016 to January 2017) using an actualized 39-item questionnaire directed to adults with type 1 diabetes (T1D) using CSII therapy and living in the province of Quebec, Canada.

Results: Participants with T1D (n=115, 72% females, 39.7 ± 14.0 years, diabetes duration: 20.9 ± 12.2 years, CSII use: 6.2 ± 4.1 years) adequately completed the survey. Infusion sets were changed every 3.3 ± 0.9 day. Improved glucose control and decreased number/severity of hypoglycemic episodes were reported by 80% and 68%/50% of subjects, respectively. Over the past year of CSII use, participants perceived no increase in anxiety/worry (84%), no negative impact on life (89%) or on time off from work/school (82%). Conversely, many experienced at least one clinical AEs at insertion site (pain (84%), adhesion (76%), irritation (69%), lipodystrophy (45%)) and technical issues (blockage (52%), cannula kinking (50%), pump stop (55%), air bubbles (46%)). No significant association was observed between catheter wear-time and AEs. All participants had one or more problems related to CSII use, although only 37% reported addressing these issues with health professionals.

Conclusion: Our study suggests that patients positively perceived CSII use although they experienced a high frequency of clinical and technical AEs. This warrants further attention by health professionals, investigators and manufacturers to optimize CSII therapy.

Keywords: Continuous subcutaneous insulin infusion, survey, type 1 diabetes, insulin pumps, insulin infusion set, insulin catheters

INTRODUCTION

Technology is a significant contributor to improvements in diabetes management. The introduction in the 1980's of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in the form of pump systems is a clear example of such technological advances (1). CSII allows a more flexible insulin delivery compared to multiple daily injection (MDI) regimens (2). Insulin pumps have improved over the years becoming smaller in size and allowing more programming options and advanced features. Two main designs are currently available on the market; while most conventional pumps have a built-in insulin reservoir which connects through a tubule to the subcutaneous catheter to infuse insulin, some called patch or tubeless pumps connect wirelessly to a Pod containing a reservoir which attaches directly to the skin through an underneath catheter (2). CSII therapy has proven its clinical efficacy in all patients with diabetes (Type 1 and type 2 diabetes) and its superiority in comparison with MDI (lower HbA1c with less hypoglycemia) in most patient populations (3-6). The rate of CSII use is thus rising worldwide since its appearance in the market (7). Furthermore, subcutaneous hormonal delivery through pumps is an integral component of the external artificial pancreas systems, the most promising modality for diabetes management to date, adding to the importance of extensively assessing and improving CSII technology (2, 8).

Several factors, nevertheless, limit CSII access to a larger number of patients. CSII use entails a significantly higher cost and/or less insurance coverage in comparison with MDI therapy. On the other hand, patients may be reluctant to constantly wear a medical device or to deal with inconveniences, complexities and side effects related to CSII therapy (9, 10). Adverse events (AEs) with CSII are generally categorized into pump malfunctions, infusion site problems related to the catheter itself or to insertion site reactions and subsequent metabolic complications such as hyperglycemia, ketoacidosis and hypoglycemia as well as body weight changes (5, 11). CSII therapy related clinical benefits and AEs have been researched and published in the literature with variable focuses (2, 11-14). In 2015, a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working group was released after examining data on safety, risks and benefits of CSII (15). The available data was however judged to be insufficient and the panel pointed to the

importance of standardizing and improving the reporting systems of safety and AEs of CSII use. On the other hand, patients' own perception of their experience with insulin pumps is even less systematically and comprehensively collected and analyzed (13, 16). CSII technology is continuously progressing into newer generation pumps and options. Updating information about CSII experience from patients' perspectives is therefore important in order to identify associated issues and challenges. Such data will help health professionals in delivering better care and manufacturers in advancing the functions and features of their products.

The aim of this report is thus to explore the benefits and inconveniences of CSII therapy from the perspectives of adult patients living with type 1 diabetes (T1D) and currently using this technology to manage their disease.

SUBJECTS, MATERIAL AND METHODS

An online questionnaire was created using the Survey Monkey® platform. Patients 18 years or older and using CSII at least for the past 3 months were invited to participate either through the Diabète Québec Association official website or were contacted from the Montreal Clinical Research Institute (IRCM) outpatient clinic database. The online design and announcement do not allow a tracking of the number nor reasons for refusal to participate in such a survey. The questionnaire was constructed based on the survey developed by Pickup & al (16). The survey was designed in English then reverse parallel translated to French and provided to the participants in both languages. It consisted of a total of 39 questions; questions types included Likert scale type, multiple choice and open type answers.

Sociodemographic characteristics of the participants (age, duration of disease, education level and ethnicity) were collected at first. The second set of questions explored types of insulins and pumps used, length of catheter wear time, frequency of medical visits in addition to perceptions of metabolic control and quality of life after switching to CSII therapy. Questions that followed looked into details and frequency of technical issues encountered with catheters, insertion site AEs and problems with pump software over the last year of CSII use. Participants were then invited to communicate their viewpoints on the main advantages and drawbacks of CSII in comparison with MDI therapy through two open questions at the end of the survey. The questionnaire is provided as a supplementary

material (S4). Study protocol was approved by the ethics and research committee at the IRCM. Only surveys that met the inclusion criteria of being adequately filled (no questions left unanswered) by adult participants with T1D on CSII therapy were retained for analysis.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS software (version 24) and data reported as means \pm SD and range or absolute numbers with percentages. To examine the association between practices of infusion set/catheter wear-time and frequency of reported AEs, two types of analyses were performed: 1- Association of perceiving an event (ex. Kinking) at some time during the past year with keeping the infusion set/catheter for more than 3 days applying Chi-square test and reporting relative risks (incidence of event perceived in patients keeping set > 3 days to incidence of event perceived in those keeping it less \leq 3 days); 2- Comparison of mean durations of wear time according to three frequencies of problem reported in the past year (none, 1-5 times, > 5 times) using one way ANOVA. A logistic regression was also applied to examine association between reporting an adverse event and duration of CSII use while adjusting for duration of infusion set/catheter wear time. A p value <5% was considered to be statistically significant.

RESULTS

Characteristics of participants (Table 1):

Out of the 179 submitted samples through the Survey Monkey® platform, 115 surveys were adequately completed and retained for analysis. Reasons for exclusion include incomplete questionnaire filling, more than one sample from the same Internet Protocol (IP) address (possible duplicate answer) and surveys filled by patients who are younger than 18 years old.

Participants whose surveys were retained for analysis (72% females) were 39.7 ± 14.0 years old, with T1D duration of 20.9 ± 12.2 years and CSII use for the past 6.2 ± 4.1 years. Most of participants reported a university level of education (59.1%). Three types of insulin pumps by different manufacturers were used by patients; 50.4% (n=58) used the Medtronic Veo® pump, 32.2% (n= 37) used Animas Vibe and Ping® and 17.4% (n=20) were on Omnipod® pump. Insulin Aspart was the insulin used by 54% (n=63) of participants, while 39.1% (n=45) were on insulin Lispro and 6.1% (n=7) used insulin Glulisine. Infusion sets information is provided in Table 1.

Perception of metabolic control and quality of life.

Participants reported a decrease in the frequency (68%) and severity of hypoglycemic episodes (50%) with the use of CSII (Figure 1). HbA1c improved or remained stable according to 80% and 17% of patients, respectively, after switching to CSII. The self-reported last hemoglobin HbA1c values were $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol) in 42.6% of participants, between 7.1 and 8.0% (54.1 and 63.9 mmol/mol) in 40.7%, and $\geq 8\%$ (≥ 65 mmol/mol) in 16.7% of patients. Pump therapy was reported to be associated with either a stable or decreased body weight in 79% and 2.6% of participants or with an increased weight in the remaining 18.4%.

In relation to CSII use in the past year, 84% of patients and/or their family members have not experienced significant anxiety/worry, 89% have not felt impact on family schedule/life (e.g. job change, separation, etc.) and 82% did not miss days at work or school.

Practices and general perceptions of patients.

Participants reported infusion set/catheter change every 3.3 ± 0.9 day (range: 2-6.5 days). For confidence with CSII use, 50% and 37% participants perceived themselves as very confident or moderately confident, respectively, about administering their insulin boluses, 48% and 41% reported being very confident or moderately confident about programming their insulin pumps (for example: programming and changing basal rates, insulin-to-carbohydrate ratios or insulin sensitivity factor). Most subjects (94%) had ≥ 2 visits/year with health professionals and 73% reported having their pump data downloaded. All patients had at least one technical problem with their infusion set/catheters or pump malfunctions over the last year and 37% had addressed such issues with health team members. Answers to the two final open questions are presented in Table S1. The main disadvantages related to CSII use were 1) having the pump attached continuously (37.4%), 2) costs (18.3%) and 3) pump stop and related risk of insulin delivery failure and ketoacidosis (9.5%). Advantages of CSII use were better perception of glycemic control (30.4%), freedom and better life quality (27%), flexibility around 1) meals (23.5%), 2) physical activity (15.6%) and 3) insulin dosing adjustment (12.1%).

Technical issues specifically related to pump malfunction.

Insulin pump stop with failure to deliver insulin was encountered by 55% of participants over the past year of CSII use. Belt clip damage was reported by 47% and physical damage to the pump itself by 21% of participants. Other problems such as battery compartment problems, issues with keys, screen display, software dysfunction or water damage to the pump were reported by 10-15% of participants. A detailed list of pump malfunctions and frequencies is provided in Table 2. In the past year, two out of 45 incidents of severe hypoglycemia episodes (resulting in coma or requiring assistance) and none out of two hospitalizations for high glucose levels were believed by participants to be related to pump malfunction.

Technical and insertion site problems with infusion set/catheter.

Participants were asked about any encounter of difficulties with their infusion set/catheter and their frequency over the past year. Blockage was reported by 52% of participants, cannula kinking by 50%, presence of air bubbles by 46% and leakage by 18%. Frequencies of these technical problems as none, 1-5 times or >5 times in past year are depicted in Figure 2. Participants had witnessed some insertion site problems at the frequency of 84% for pain, 76% for adhesion issues, 69% for irritation, 45% for fat accumulation and lumpiness and 28% for infection. Figure 2 can also be consulted for detailed frequencies of insertion site issues. Reporting of technical and insertion site problems was not less with increased duration of CSII use, except for pain (OR 0.82, 95% CI (0.69-0.98), $p=0.025$), insulin leak (OR 0.88, 95%CI (0.78-0.99), $p=0.03$) and a slight tendency for fat lumpiness (OR 0.91, 95% CI (0.83-1.0), $p=0.05$), Table S3.

Association between infusion set/catheter wear time and reporting technical and insertion site issues with these sets.

Relative risks (RR) of reporting a problem with the infusion set/catheter when keeping it for more than 3 days (vs. < 3 days) ranged between 0.81 and 1.06 for most events including blockage, leak, irritation, adhesion, pain and infection (Table 3). Air bubbles, lumpiness and kinking had RR's of 1.22, 1.27 and 1.33, respectively (Table 3). None of the associations had RR reaching a statistical significance threshold. When comparing mean durations of infusion set/catheter wear time among patients who reported none, 1-5 times

or > 5 times occurrence of problems with these sets, no statistically significant difference was observed for both technical and insertion site issues; except for a slightly longer wear time in those reporting 1-5 times air bubbles (3.8 ± 1.0 days) versus none (3.1 ± 0.7 days; $p=0.01$) (Table S2).

Data reported per pump type can be consulted in Table S3. No statistical analysis was conducted on this data due to differences in number of users of pumps by different manufacturers and in frequency of change of infusion set/catheter, etc. (for example the patch pump design does not allow extended catheter wear time).

DISCUSSION

Integrating patient's perceptions in the evaluation of therapies emphasizes and builds on patient partnership towards an optimized health care (17). This report supports this objective by assessing perceptions of CSII use in adult patients with type 1 diabetes (T1D). Overall, participants expressed favorable CSII effect, both on metabolic control and quality of life. On the other hand, over the last year, most of them reported pump malfunctions and all patients had at least one infusion set/catheters AEs albeit without clear associations with set wear time.

After transfer from MDI to CSII therapy, most participants had a perception of improved glycemic control (72%) and of reduction of the rate and severity of hypoglycemic episodes. This perception is in line with objective data reported by several randomized and observational studies demonstrating both a decrease in HbA1c ($\approx -0.3\%$) and a reduction of severe hypoglycemic episodes with CSII in comparison to MDI (3, 18, 19). When treatment is intensified, an additional factor feared by patients is weight gain (20). Interestingly, 81.6% of participants experienced stable or decreased body weight, in line with a recent study showing no significant negative impact on body weight in uncontrolled (HbA1c = 8-8.9% and >9%) adults with T1D one year after switching to CSII despite significant improvement in glucose control and lowering of HbA1c (-0.5% and -1.0% , $p<0.005$) (20). However, potential weight gain in patients with T1D requires careful attention from healthcare professionals due to its related adverse cardiometabolic risk profile (21).

In the Pickup *et al* survey, all-type pump malfunctions were reported by 48% of participants in total, with 26% specifically attributing it to pump stop/no insulin delivery (16). In our study, pump stop/no insulin delivery by itself doubled at 55%. Differences in rates could be due to the distinct designs of the respective questionnaires; in Pickup *et al*, patients were asked to fill out in their own words reasons for pump malfunction while we had a prepared list of pump malfunction reasons as listed in Table 1. It should be noted also that the pump stop/no insulin delivery statement could include other AEs such as software problems, water damage, physical damage, etc. Nonetheless, our findings suggest that contrary to what would be expected, pump failure rate does not improve over the years, considering that a prospective follow-up in the mid 1980's of 127 patients showed a 25% pump breakdown (13). We hypothesize that progresses made in CSII technology have introduced new functions that present their own shortcomings.

Technical problems with the infusion set/catheter constitute challenges that patients on CSII have to deal with on a regular basis. A high frequency of these AEs could have an impact on patient ability to achieve a good management of their disease. Kinking and blockage (occlusion) were frequently encountered technical problems in our survey at similar rates to what has been reported in the Pickup *et al*. survey (16). Available infusion set/catheters on the market differ in many aspects including type of cannula material and recommended angle of insertion of needle/catheter, as well as material and length of tubing and disconnection options of tubing from the catheter for conventional pumps (22). As such, it is hard to establish the exact causes of kinking. Systematic AEs data collections whether from manufacturers or independent investigators are lacking in this area. Patients often go through trials and errors before choosing their own infusion sets. Kinking could by itself lead to blockage especially early on but there are other contributing factors in relation to the intrinsic qualities of the insulin molecule or its analogs, which promote fibrillation, mis-folding of the protein and subsequent precipitation (23, 24). Molecular differences among insulin analogs could affect their fibrillation and precipitation rates under different conditions (particularly pH levels). Limited data is available comparing their specific propensity to precipitate in the context of CSII use i.e. with different types of infusion set/catheters available. According to a laboratory-based study and a systematic review of available clinical data (however judged to be insufficient by authors) comparing

insulin analogs, Aspart, Lispro and Glulisine, no differences were detected within three days of use but data suggest a higher occlusion rate with Glulisine under extended use beyond 3 days (24, 25). In our survey, we were unable to detect differences in occlusion rate when analysing catheter wear time (less vs. more than 3 days) per type of insulin analog (data not shown); we were neither able to capture silent occlusions episodes which can lead to transient hyperglycemia episodes although it is probably an underestimated issue (26). Aside from infection (18%), other insertion site complications were frequently reported by our participants. Infections could be reduced by rigorous usage of aseptic techniques and minimizing long use of the same catheter (27) but could still be triggered by possible atopic skin reactions or its tendency to high perspiration rate or bacterial colonization (9, 28). Pain, adhesion and irritation were on the other hand reported by most (84%, 76% and 69%) participants. This warrants the attention of manufacturers to closely look into ways to decrease these problems, preferably through partnering with patients when designing infusion sets. Fat accumulation and lumpiness was reported by 45% of participants over last year which is a higher rate than reported (26%) in literature for adults since CSII use but close to rate reported in children and adolescents (42%) (16, 29). Overestimation in our survey for adults is possible since feeling fat lumpiness can be subjective and usually lipohypertrophy needs to be confirmed by health professionals. Nevertheless, our finding points to the importance of regularly asking and examining patients for sites of lipohypertrophy which is known to alter insulin absorption and in turn glucose control (30). Insulin pump manufacturers recommend a change of infusion set/catheter every 2-3 days, a recommendation that remains constant since the introduction of CSII into the market (27, 31). Although extensive data about insulin infusion sets is lacking (15, 22), several reports linked extended wear time of catheters beyond 2-3 days with an increased risk of technical and insertion site infusion set/catheters issues (27, 32-34). Accordingly, we were interested in assessing this relationship. As shown in Tables 3 and S2, we failed to detect significant differences between more vs. less than 3 days nor wearing time frequency of AEs. The highest relative risks (RR) for kinking, lumpiness and air bubbles was about 1.3 without statistical significance. Interestingly, the corresponding RR was < 1 for blockage. This may explain, at least partly, that a third of participants wore their catheters beyond three days, emphasizing the well demonstrated inter-individual variability (31, 35, 36). A report

showed that about 40% of patients can keep catheters for 6-7 days without experiencing deterioration in glucose control or significant AEs (35). Our survey was not conducted for the purpose of making recommendations about the length of catheter wear time but it sheds the light, as other reports (27, 35, 36), on individualized treatment and possible extended use. These issues need to be taken a step further and call for better understanding of mechanisms that make longer catheter wear time possible in some individuals (27, 31). Longer catheter wearing would alleviate the burdens of frequent changes and associated costs of CSII therapy (27).

Another important issue that came out of our survey is the lack of regular communication with the health care team. While all participants reported experiencing one or more AEs with their pump and/or infusion/catheter sets, only 37% had discussed these issues during medical visits. This may mean that patients adapt to living with CSII-related AEs, consider some of them as being of little importance and thus ignore mentioning them to professionals, although time restraints during visits make patients prefer spending it on other health complaints or concerns. It is also possible that healthcare professionals underestimate AEs frequency, and thus do not raise these issues. The discrepancy between high AEs frequency and low discussion rates requires further attention.

On the other hand, despite this high rate of AEs, participants positively perceived CSII use. This is compatible with literature showing that CSII allows for greater treatment flexibility, freedom feeling, and improved quality of life (37-39). The last open question of the survey reported similar advantages and the majority (84-89 %) of participants denied anxiety or negative effects on quality of life related to CSII usage. However, it is important to note that 11-18% reported such deleterious feelings. Our survey did not contain questions allowing to elaborate on these issues. We can only list some reasons evoked in the answer to the open question about disadvantages of CSII use: alarm fatigue, learning process, fear from pump stop and diabetic ketoacidosis, constraints with aquatic sports, etc.

Limitations

We aimed to explore an under-evaluated area. The survey was designed using multiple-choice questions to enhance objective answers. However, our study has several limitations. Recall rates are known as shortcomings to surveys in general and this could have been the

case here. Our audience was limited to adults on CSII, so similar surveys destined to children or adolescents using CSII might unravel other challenges or risks. More women responded the questionnaire, a factor that we have not controlled over. Reported HbA1c's ranges reflected a better control than what is usually observed in clinical practice but close to other surveys (40). Finally, two other conditions need to be highlighted: the questionnaire was completed by participants from all regions of the province of Quebec, and most participants (59.1%) had a university degree. Therefore, despite that pump and insulins of participants were similar to patients followed over our clinical practice, we cannot ensure that this sample is fully representative of the Quebec or the Canadian population.

Conclusion. Our findings go hand in hand with those of the EASD-ADA Diabetes Technology Working group on CSII therapy (15). The panel pointed to the importance of standardizing the reporting of AEs and of improving pre-marketing and post-marketing studies: manufacturers are required to be more transparent and to share their real-world information. Equally the panel recommended that health care teams be more vigilant with encouraging CSII users to report all AEs and sharing their experience. Providing regular structured trainings on the technology and updated guidelines is also suggested. In this vein, our survey has shown discrepancy between the high frequency of AEs and the little importance that is brought to them. Harmonization of efforts between patients, manufacturers, health care providers and researchers is required to optimize a technology which is positively perceived by patients, and has positive clinical impact on diabetes management.

Acknowledgments

This work was supported by funds from the J-A De Sève research chair and the Canadian Institutes of Health Research awarded to RRL. NT is recipient of scholarship of Canadian Diabetes Association, Canadian Institutes of Health Research scholarship and Fonds de Recherche Santé Québec. We thank Dr. J Pickup (Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, Guy's Hospital, London, United Kingdom) for his input to launch this study, we equally thank Mrs Jennifer René (Diabetes Nurse) and Mrs. Andréanne Fortin (Dietitian) for their comments on the manuscript.

Disclosure statements

NT, J-L A and S O-B have no conflicts of interests to declare.

RRL has the following to declare: Research grants from Astra-Zeneca, E Lilly, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis; Consulting /advisory pannel with Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis; Honoraria for conferences received from Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis; consumable gift (in Kind) from Abbott, Animas, Medtronic, Roche; unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; patent for T2DM risk biomarkers, catheter life & artificial pancreas; Purchase fees related to artificial pancreas from Eli Lilly.

VM has the following to declare: Purchase fees related to artificial pancreas from Eli Lilly.

Authors contributions: (1) NT, VM and RRL designed the study and acquired data, NT, VM, SOB, JLA and RRL the participated in the analysis and interpretation of data, (2) NT drafted the article, VM, SOB, JLA and RRL revised it critically for important intellectual content, (3) All authors approved the final submitted version.

References

1. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med.* 2001;161(19):2293-300.
2. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(3):389-400.
3. 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. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010(1):CD005103.
4. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1616-24.
5. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic Control During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes:

Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2017;40(5):715-22.

6. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1265-72.

7. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):593-8.

8. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):117-24.

9. Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugendre D. Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab*. 2006;32(3):279-84.

10. Evert AB, Bode BW, Buckingham BA, Nardacci E, Verderese CA, Wolff-McDonagh P, et al. Improving Patient Experience With Insulin Infusion Sets: Practical Guidelines and Future Directions. *Diabetes Educ*. 2016;42(4):470-84.

11. Ross PL, Milburn J, Reith DM, Wiltshire E, Wheeler BJ. Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta Diabetol*. 2015;52(6):1017-24.

12. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW, Jr., Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA*. 1984;252(23):3265-9.

13. Mecklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: a one-year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care*. 1986;9(4):351-5.

14. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents--a prospective study. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(9):558-62.

15. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study

of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2015;38(4):716-22.

16. Pickup JC, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Nonmetabolic complications of continuous subcutaneous insulin infusion: a patient survey. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(3):145-9.

17. Marie-Pascale Pomey HH, May Khalifa, Paule Lebel, Andre Neron, Vicent Dumez. Patient partnership in quality improvement of healthcare services: patient's inputs and challenges faced. *Patient Experience Journal*. 2015;2(1):29-42.

18. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25(7):765-74.

19. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):336-47.

20. Mehta SN, Andersen HU, Abrahamson MJ, Wolpert HA, Hommel EE, McMullen W, et al. Changes in HbA1c and Weight Following Transition to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):83-6.

21. 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.

22. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):954-64.

23. Brange J, Andersen L, Laursen ED, Meyn G, Rasmussen E. Toward understanding insulin fibrillation. *J Pharm Sci*. 1997;86(5):517-25.

24. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(3):450-5.

25. Kerr D, Wizemann E, Sensius J, Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1595-606.
26. Gibney M, Xue Z, Swinney M, Bialonczyk D, Hirsch L. Reduced Silent Occlusions with a Novel Catheter Infusion Set (BD FlowSmart): Results from Two Open-Label Comparative Studies. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(3):136-43.
27. Lisa Bonato NT, Véronique Gingras, Virginie Messier, Fernand Gobeil, Julie Ménard, Jean-Luc Ardilouze and Rémi Rabasa-Lhoret. Duration of catheter use in patients with diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: A review. *Diabetes Technol Ther*. 2018;in press.
28. Jarosz-Chobot P, Nowakowska M, Polanska J. Seeking the factors predisposing to local skin inflammatory state development in children with type 1 diabetes (T1DM) treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(3):179-81.
29. Conwell LS, Pope E, Artiles AM, Mohanta A, Daneman A, Daneman D. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152(5):622-8.
30. Gentile S, Strollo F, Ceriello A, Group A-OITS. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? *Diabetes Ther*. 2016;7(3):401-9.
31. Ardilouze JL, Menard J, Gobeil F, Jr., Gagnon-Auger M, Houde G, Pesant MH, et al. CSII: Longer Catheter Usage Time, a Reasonable Goal. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):989-90.
32. Pfutzner A, Sachsenheimer D, Grenningloh M, Heschel M, Walther-Johannesen L, Gharabli R, et al. Using Insulin Infusion Sets in CSII for Longer Than the Recommended Usage Time Leads to a High Risk for Adverse Events: Results From a Prospective Randomized Crossover Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(6):1292-8.
33. Thethi TK, Rao A, Kawji H, Mallik T, Yau CL, Christians U, et al. Consequences of delayed pump infusion line change in patients with type 1 diabetes mellitus treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):73-8.

34. Schmid V, Hohberg C, Borchert M, Forst T, Pfutzner A. Pilot study for assessment of optimal frequency for changing catheters in insulin pump therapy-trouble starts on day 3. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(4):976-82.
35. Karlin AW, Ly TT, Pyle L, Forlenza GP, Messer L, Wadwa RP, et al. Duration of Infusion Set Survival in Lipohypertrophy Versus Nonlipohypertrophied Tissue in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(7):429-35.
36. Patel PJ, Benasi K, Ferrari G, Evans MG, Shanmugham S, Wilson DM, et al. Randomized trial of infusion set function: steel versus teflon. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(1):15-9.
37. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med*. 2002;19(9):746-51.
38. 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.
39. Life EQSG--EoQo, Costs in Diabetes T, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*. 2008;25(2):213-20.
40. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:214-21.

Table 1. Clinical characteristics of the participants and the types of insulins, pumps and infusion sets/catheters they utilized.

Clinical characteristics	N (%)
N (% Females)	115 (72%)
Age (years)	39.7 ± 14.0
Diabetes duration (years)	20.9 ± 12.2
Duration of CSII use (years)	6.2 ± 4.1
Education level	
None	1 (0.9)
Elementary	1 (0.9)
Secondary	16 (13.9)
College	27 (23.5)
University	68 (59.1)
Pump Type	
Medtronic Veo®	58 (50.4)
Animas Vibe et Ping®	37 (32.2)
Omnipod®	20 (17.4)
Insulin Type	
Aspart	63 (54.8)
Lispro	45 (39.1)
Glulisine	7 (6.1)
Infusion set/catheter*	
Medtronic Quickset	25 (21.7)
Medtronic Silhouette	18 (15.7)
Medtronic Mio	13 (11.3)
Medtronic Sure-T	3 (2.6)
Animas Inset	25 (21.7)
Animas Comfort	8 (7.0)
Accu-Chek FlexLink**	3 (2.6)
Contact™ Detach	1 (0.9)

Omnipod

18 (15.7)

***one participant did not answer this question**

**** this set was used by patients on the animas pump,
it has a luer lock extremity that is compatible with
animas pump**

Table 2. Frequency of problems occurring due to pump malfunctioning over the past year.

Reported adverse events (AE)	Percentage of patients reporting an AE (%)		
	None	1-5 times	> 5 times
Pump stop/no insulin delivery	45	48	7
Keypad/button	84	15	1
Piston rewinding	91	8	1
Battery compartment	85	14	1
Belt clip broken	53	41	6
Physical damage to pump	79	21	0
Pump insulin leak	95	4	1
Water damage	91	9	0
Screen display	90	10	0
Pump software	90	9	1
Other issues (undetected cartridge, continuous alarms, unknown problem, etc.)	79	20	1

Table 3. Association between reporting problems with infusion set/catheter and a wear time exceeding three days

Problem perceived at some time in the past year with infusion set/catheter when kept > 3 days vs. ≤ 3 days *		
	Relative Risk (95% CI)	p value
Technical problems		
Kinking	1.33 (0.93-1.90)	0.13
Blockage	0.87 (0.52-1.28)	0.47
Air bubbles	1.22 (0.56-1.22)	0.32
Leak	0.81 (0.34-1.92)	0.63
Cutaneous AEs at insertion site		
Infection	1.06 (0.57-1.97)	0.85
Pain	1.01 (.38-2.27)	0.88
Adhesion	0.85 (0.67-1.08)	0.15
Irritation	0.88 (0.67-1.17)	0.37

* 33% of patients kept their infusion set/catheter > 3 days (4.53 ± 0.87 day)

Figure 1. Metabolic control reporting after switching from MDI regimens to CSII therapy.

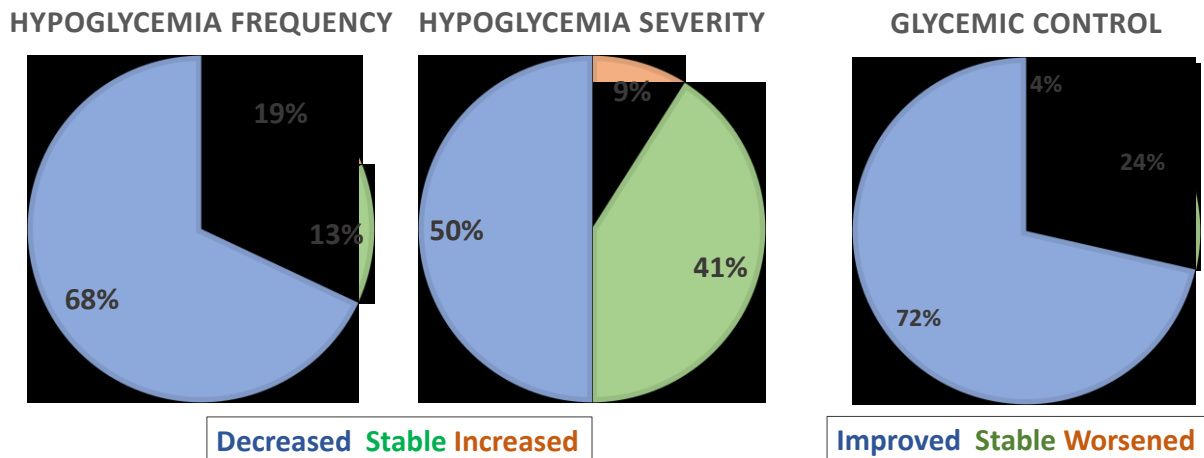
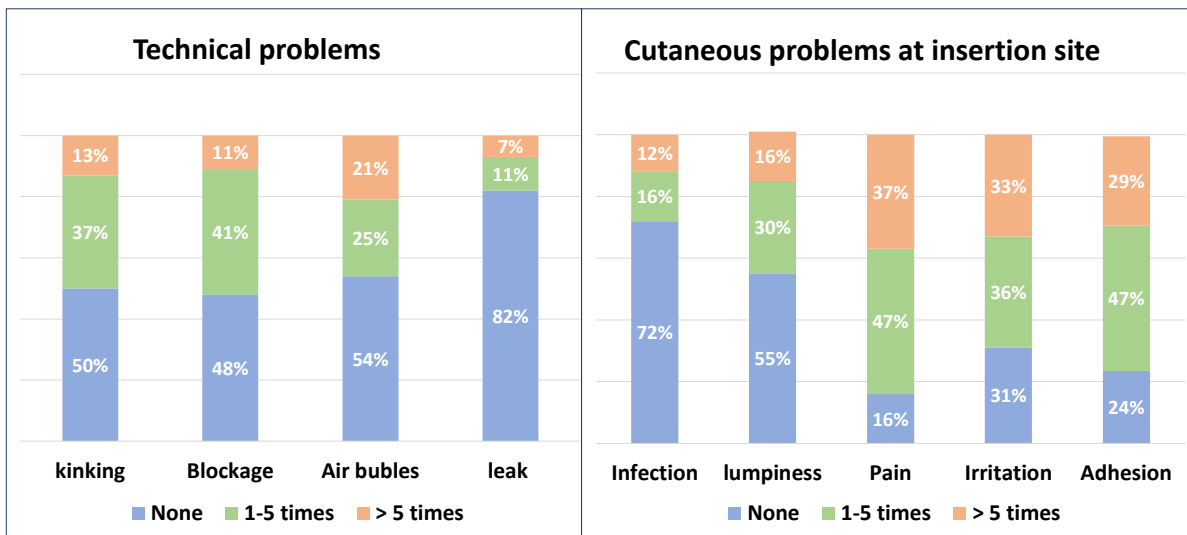


Figure 2. Technical and cutaneous problems encountered with infusion set/catheter over the past year of CSII use



Frequency of perfusion set/catheter change is 3.3 ± 0.9 day

Table S1. Advantages and drawbacks perceived by participants in relation to CSII use
(summary of open questions)

Question: What is for you the main advantage of insulin pump therapy as compared to multiple injections?	
Advantage	Frequency n (%)
Better Glycemic control (more stable glucose values)	35 (30.4)
Freedom and better quality of life	31 (27)
Flexibility around meals	27 (23.5)
Fewer injections	23 (20)
Flexibility around physical activity and exercise	18 (15.6)
Flexibility with insulin dosing adjustment	14 (12.1)
Data registry, insulin on board, possibility of combining with glucose sensors	10 (8.7)
Less hypoglycemia	6 (5.2)
Precision	6 (5.2)
Discretion when in public places	3 (2.6)

Question: What is for you the main drawback of insulin pump therapy as compared to multiple injections?	
Disadvantage	Frequency n (%)
Having the pump attached to one self all the time	43 (37.4)
The associated elevated cost	21 (18.3)
Pump stop and failure of insulin delivery with increased risk of ketoacidosis	11 (9.5)
Constraints with swimming and other aquatic sports	10 (8.7)
Management of catheters and tubules	9 (7.8)
None	6 (5.2)
Rotating sites for insertions and risk of fat accumulation and lumpiness	5 (4.3)

Others (technology damages, learning process, screen unclear in strong daylight, fatigue from alarm)	Reported by 1 -2 participants
--	-------------------------------

Table S2. Mean duration of infusion set/catheter wear time and frequency of reporting technical and insertion site problems

Frequency of AEs reporting at some time in the past year with infusion set/catheter	Mean duration of perfusion set/catheter change ± SD days (range: min- max)			
	None	1-5 times	> 5 times	p value
Technical problems				
Kinking	3.3 ± 0.8 (2-6)	3.3 ± 0.8 (2-6)	3.6 ± 1.1 (3-6.5)	0.35
Blockage	3.4 ± 0.9 (2-6)	3.1 ± 0.7 (2-6)	3.6 ± 1.1 (2-6.5)	0.10
Air bubbles	3.1± 0.7 (2-6)	3.8 ± 1.0 (3-6)	3.3 ± 0.8 (2-6.5)	0.01*
Leak	3.3 ±0.9 (2-6)	3.2± 0.7 (2-5)	3.4 ± 0.5 (2-6.5)	0.80
Cutaneous AEs at insertion site				
Infection	3.2 ± 0.8 (2-6)	3.3 ± 0.8 (3-6)	3.7 ±1.4 (2-6.5)	0.23
Pain	3.2± 0.6 (2-5)	3.4 ±1.0 (2-6)	3.4 ± 0.8 (2-6.5)	0.75
Adhesion	3.4± 0.7 (2-5)	3.4±1.0 (2-6.5)	3.2± 0.6 (2.5-6)	0.75
Irritation	3.3± 0.8 (2-6)	3.2 ± 0.8 (2-6)	3.5 ± 1.0 (2-6.5)	0.34
Lumpiness	3.3± 0.8 (2-5)	3.2± 0.8 (2-6)	3.7± 1.2 (2-6.5)	0.12

* Post-hoc Bonferroni test showing statistical significance between none and 1-5 times

Table S3. Correlation of adverse events with duration of CSII use

Problem at some time in the past year with infusion set/catheter	OR	95% CI	P value
Technical problems			
Kinking	0.92	(0.88-1.06)	0.43
Blockage	0.92	(0.84-1.02)	0.10
Air bubbles	0.99	(0.90-1.09)	0.87
Leak	0.88	(0.78-0.99)	0.03
Insertion site problems			
Infection	0.96	(0.87-1.07)	0.49
Lumpiness	0.91	(0.83-1.0)	0.05
Pain	0.82	(0.69-0.98)	0.025
Irritation	0.94	(0.85-1.05)	0.27
Adhesion	1.02	(0.92-1.14)	0.68
Pump stop/no insulin delivery	0.98	(0.89-1.07)	0.62

S4. Questionnaire (English version)

Survey on Insulin Pump Therapy

1) How old are you? (in years)

2) Sex

- a) Female
- b) Male

3) In which administrative region of Quebec do you live?

- a) Bas-St-Laurent
- b) Saguenay-Lac-St-Jean
- c) Capitale-Nationale
- d) Mauricie
- e) Estrie
- f) Montréal
- g) Outaouais
- h) Abitibi-Témiscamingue
- i) Côte-Nord
- j) Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine
- k) Chaudière-Appalaches
- l) Laval
- m) Lanaudière
- n) Laurentides
- o) Montérégie
- p) Centre-du-Québec

4) What is the highest level of education you have completed?

- a) Elementary school
- b) High school (e.g. Secondary 5, High school vocational diploma, etc.)
- c) CEGEP (e.g. Diploma of College Studies in a technical or general program)
- d) University (ex. Certificate, Bachelor's or Master's degree, etc.)

- e) None
- f) I prefer not to answer

5) Where do you primarily live?

- a) Urban area (city)
- b) Suburban area
- c) Rural area (countryside)
- d) Other

6) To which ethnic group do you identify yourself?

- a) White
- b) Black
- c) Asian
- d) Latin American
- e) Arabic
- f) Native people or First Nation
- g) Other
- h) I prefer not to answer

7) How long ago did you receive your diagnosis of diabetes? (Please give a round number. For example, enter 10 years if you have been diagnosed for 10 years and three months. If you have been diagnosed for less than 6 months, enter 0.)

_____ year(s)

8) Are you aware of any complications that you could have due to your diabetes?

- a) Retinopathy (eye complications) Yes No
- b) Neuropathy (nerve damage) Yes No
- c) Nephropathy (kidney damage) Yes No
- d) Cardiovascular (heart disease or surgery, cerebrovascular accident, leg vessels)
 Yes No

9) How many times were you hospitalized for very high blood glucose?

In the last year: _____ times

10) If you were ever hospitalized for very high blood glucose, do you believe this was related to a pump malfunction?

Yes No

11) How many times did you need a third person assistance or lost consciousness because of very low glucose (severe hypoglycemia)?

In the last year: _____ times

12) If you ever needed a third person assistance or lost consciousness because of very low blood glucose, do you believe this was related to a pump malfunction?

Yes No

13) What is the most recent value for glycated hemoglobin that you had measured?

(The blood draw which indicates the average glycemia for the three previous months.)

- a) Less than 6%
- b) 6.0-6.5%
- c) 6.6-7.0%
- d) 7.1-7.5%
- e) 7.6-8.0%
- f) 8.1-8.5%
- g) 8.6-9.0%
- h) 9.1-9.5%
- i) 9.6-10.0%
- j) 10.1% and more
- k) I don't know

14) When did you start insulin pump therapy?

_____ month _____ years

15) Which insulin pump are you using?

- a) Medtronic
- b) Animas
- c) Omnipod

16) Which insulin are you using?

- a) Novorapid

- b) Humalog
 - c) Apidra
- 17) What type of infusion set/cannula are you using?** (be as specific as possible, for example copy what is written on the box)
- 18) Since how long have you been using this specific infusion set?** (in months or years)
- 19) How many days do you usually keep the infusion set/cannula in place before changing to a new site?** (give the average of recent months)
- 20) To which degree do you feel confident about using the insulin pump to give a bolus?**
- a) Very confident
 - b) Moderately confident
 - c) Not confident
- 21) To which degree do you feel confident about programming the insulin pump (for example: program and change basal rates, insulin-to-carbohydrate ratios or insulin sensitivity factor)?**
- a) Very confident
 - b) Moderately confident
 - c) Not confident
- 22) Do you associate insulin pump therapy to:**
- a) A stable weight
 - b) A weight loss
 - c) A weight gain
- 23) Since starting insulin pump therapy, have you noticed/observed any changes in the number of hypoglycemia episodes?**
- a) More frequent
 - b) Less frequent
 - c) No change

24) Since starting insulin pump therapy, have you noticed/observed any changes in the severity of hypoglycemia episodes?

- a) More severe
- b) Less severe
- c) No change

25) Since starting insulin pump therapy, have you noticed/observed any changes in glucose control?

- a) Improved
- b) Stable
- c) Worse

26) Have you had any other problem related to insulin pump therapy, either with the treatment itself or your response to it in regards to:

You and/or your family experienced significant anxiety/worry (e.g. requiring to address these issues with a healthcare provider, start a treatment, etc.)

In the last year

- a) No
- b) Yes

Significant impact on family schedule/life (e.g. changed job, separation, etc.)

In the last year

- a) No
- b) Yes

Time off from work or school (e.g. missed days)

In the last year

- a) No
- b) Yes

27) Are you using a Continuous Glucose Monitoring System (CGMS; e.g. Dexcom, Enlite)?

- a) Yes, continuously
- b) Yes, intermittently
- c) No, I stopped.
- d) Never

28) If you ever used a CGMS, did you encounter any technical problem?

- a) No
- b) Yes

29) If you answered yes to the previous question, check all technical problems encountered:

- 1) Not reliable (e.g. significant difference between CGMS and capillary blood glucose)
- 2) Hard to install or keep in place
- 3) Too much alarms
- 4) Too much calibrations required
- 5) Communication problems between CGMS and pump or receiver
- 6) Other please state: _____

30) During the last year, how many times have you consulted with a health professional (family physician, endocrinologist, nurse, pharmacist, and nutritionist/dietitian) specifically for the management of your diabetes? (If you met several health professionals during a same visit, count only one time. Do not count visits to the pharmacy when there was no discussion specific to your diabetes e.g. Picking up medication)

- a) Less than once per year
- b) Once per year
- c) 2-3 times per year
- d) 4 times per year and more

31) At those visits, are issues related to pump and/or cannula/infusion set addressed?

- a) Always
- b) Occasionally
- c) Never

32) Does the healthcare team download your pump data and discuss it with you?

- a) Always
- b) Occasionally
- c) Never

33) In the last 4 years, how often did you need to change your pump?

34) In the last year, how many times have you had any of the following problems?

Infusion set/cannula kinking

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Leakage of set at the pump connection

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Blockage in the infusion set

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Bubbles/air pockets

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Other infusion set problems

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Infection at the infusion site

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Build up of fat or lumpiness at the infusion site

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Pain at the infusion site

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Adhesion problems (e.g. the unsticking of the set)

- a) Never
- b) 1-5 times

- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Irritation or itchiness

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

Other infusion site problems

- a) Never
- b) 1-5 times
- c) 5-10 times
- d) 10-15 times
- e) 15-20 times
- f) 20 times and more

35) In the last year, how many times has your pump malfunctioned or broken in any way?

Pump stop/no insulin delivery

- a) Never
- b) 1-2times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Keypad/button problem

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Rewind malfunction

- a) Never
- b) 1-2times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Battery compartment problem

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Belt clip broken

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Cracked/physically damaged

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Broken hardware/component

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Pump insulin leak

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Water damage

- a) Never

- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Display problem

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Software problem

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

Other (no cartridge detected, continuous alarm, unknown)

- a) Never
- b) 1-2 times
- c) 3-4 times
- d) 5 times and more

36) In general, do the frequency of aforementioned problems (previous question) tend to:

- a) Remain stable over time (e.g. as frequent as during the first 3 months when you started pump therapy)
- b) Reduce over time
- c) Increase with time

37) When one of the above problems occurs you generally (check all that applies):

- a) Mention it at your subsequent visit with the medical team
- b) Deal with it by yourself
- c) Communicate with the medical team
- d) Communicate with the pump manufacturer

38) What is for you the main advantage of insulin pump therapy as compared to multiple injections?

39) What is for you the main drawback of insulin pump therapy as compared to multiple injections?

Thank you for your participation to this study!

7.3 Article 3: Perceptions and expectations of adults with type 1 diabetes for the use of artificial pancreas systems with and without glucagon addition: Results of an online survey

Statut: Accepté dans Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases

Référence : Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Feb 8;(31)2 : 658-665.

TITLE: Perceptions and expectations of adults with type 1 diabetes for the use of artificial pancreas systems with and without glucagon addition: Results of an online survey

Authors: Nadine Taleb MD MSc^{a,b} *, Ariane Quintal MA^{a,c*}, Rohan Rakheja MD^a, Virginie Messier^a, Laurent Legault^d, Eric Racine^{a,c,e,f,g,h}, Rémi Rabasa-Lhoret^{a,f, h, i,j}

^a Montreal Clinical Research Institute, 110, avenue des Pins Ouest, Montreal, QC H2W 1R7

^b Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal
2900, Édouard-Montpetit, Montreal, QC H3T 1J4

^c Department of Social and Preventive Medicine, Public Health School, Université de Montréal, 7101 Av du Parc, Montréal, QC H3N 1X9

^d Division of Endocrinology, McGill University, 1001 Decarie Blvd., Montreal, Quebec, H4A 1J4

^e Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, 3801 University Street, Montreal, QC H3A 2B4

^f Experimental Medicine, McGill University, 1001 Décarie Blvd., Montreal, QC H4A 1J4

^g Biomedical Ethics Unit, McGill University, 3647 Peel, Montréal, QC H3A 1X1

^h Département de Médecine, Université de Montréal, 2900 Edouard Montpetit Blvd.
Montreal, QC H3T 1J4

ⁱ Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2405 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1A8

^j Montreal Diabetes Research Center & Endocrinology Division, 900 Saint-Denis, Montréal, QC H2X 0A9

Correspondance to:

Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD

*Equal contribution

Keywords: Artificial pancreas; glucagon; closed-loop insulin control; survey; type 1 diabetes; psychosocial aspects

ABSTRACT

Background and Aims: The first hybrid artificial pancreas (AP) systems with insulin only (mono-hormonal) have recently reached the market while next generations systems are under development including those with glucagon addition (bi-hormonal). Understanding the expectations and impressions of future potential users about AP systems is important for optimal use of this clinically effective emerging technology.

Methods and Results: An online survey about AP systems which consisted of 50 questions was addressed to people with type 1 diabetes in the province of Quebec, Canada. Surveys were completed by 123 respondents with type 1 diabetes (54% women, mean(SD) age 40.2(14.4) y.o., diabetes duration 23.7(14.1) years, 58% insulin pump users and 43% glucose sensor users). Of the respondents, 91% understood how AP systems work, 79% trusted them with correct insulin dosing, 73% were willing to replace their current treatment with AP and 80% expected improvement in quality of life. Anxiety about letting an algorithm control their glucose levels was expressed by 18% while the option of ignoring or modifying AP instructions was favoured by 88%. As for bi-hormonal AP systems, 83% of respondents thought they would be useful to further reduce hypoglycemic risks.

Conclusions: Overall, respondents expressed positive views about AP systems use and high expectations for a better quality of life, glycemic control and hypoglycemia reduction. Data from this survey could be useful to health care professionals and developers of AP systems.

HIGHLIGHTS

- ❖ Potential users with T1D had overall positive expectations about AP systems;
- ❖ They expect overall better quality of life and glycemic control with AP systems;
- ❖ They expect a decrease in hypoglycemic risk especially with bi-hormonal AP;
- ❖ The majority prefer to be able to override AP algorithm recommendations if needed;
- ❖ Potential AP users also held a willingness to adopt this technology.

INTRODUCTION

In their attempt to achieve optimal glycemic control, people living with type 1 diabetes face various challenges that impact their health and psychosocial well-being. Technological advances such as continuous glucose monitoring (CGM) and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) have come a long way in offering new options for diabetes management and improving glucose control [1, 2]. However, for technological advancements to be labelled as successful, they must be well received by people with type 1 diabetes and effectively mitigate their daily diabetes burden. More recently, closed-loop insulin delivery, also known as artificial pancreas (AP), has witnessed a rapid progress [3-5]. AP systems combine CGM, CSII, and a smart dosing algorithm [5]. Interstitial CGM readings are continuously communicated to the algorithm, dictating dynamic changes in hormonal infusion to minimize hypo- and hyperglycemia [5].

The first AP systems have been recently commercialized in several countries. These systems are mono-hormonal (insulin only) and hybrid, meaning that they still require some interventions from users to announce meals and physical activities [6]. Bi-hormonal systems, which integrate glucagon in addition to insulin, aim to further reduce the risk of hypoglycemic events and/or allow targeting lower mean blood glucose levels compared to mono-hormonal systems but are not yet commercially available [4, 7-9]. The eventual aim for both systems is to completely close the loop and minimally reduce the need for user input. Nonetheless, the clinical benefits of current mono- and bi-hormonal AP systems in improving time spent with glucose levels in target ranges and in decreasing hypoglycemia risks have been demonstrated mostly in short-term clinical trials [3, 10].

In addition to establishing the clinical effectiveness of AP systems, assessing users' expectations and perceptions can support the optimal development of these systems. Some AP system trials assessed the experience and collected feedback from participants through follow-up surveys [1, 11-15]. But most of the trials were conducted under controlled settings; therefore, user feedback could have been influenced by the specific design and conditions of these trials. On the other hand,

studies with designs based on surveys that examine perceptions and expectations exclusively of potential adult AP users are less numerous [16, 17]. Additional survey studies are important to clarify what future users expect from AP systems. More knowledge

about impressions and expectations of people with type 1 diabetes could help health care professionals better prepare their patients for the adoption of AP systems. Equally, researchers and companies would benefit from such information when developing AP systems and planning more advanced features in the future. The following survey study therefore sought to answer the following research question: what are the expectations and perceptions of adults with type 1 diabetes regarding future AP systems use? Accordingly, the objective of this survey study was to explore this question from the perspectives of potential future users of AP systems.

METHODOLOGY AND MATERIALS

2.1. Participants and recruitment

The Survey Monkey® platform was used to create an online survey about AP systems. Inclusion criteria included adults (18 year or older) with type 1 diabetes living in Quebec, Canada using multiple daily insulin injections (MDI) or CSII with or without CGM. People with type 1 diabetes were invited to participate in the online survey through advertisement on the Facebook pages of Diabète Québec and the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) as well as through the Diabetes Clinic Database at the Montreal Clinical Research Institute, as previously described [18]. The study was approved by the Ethics Committee at the Montreal Institute of Clinical Research. All participants had to consent online through The Survey Monkey® platform before being directed to the survey to be filled.

2.2. Survey organization and content

The survey was designed and enriched through an interdisciplinary collaboration between clinicians, bioethicists, and an engineer, who were either researchers or trainees. They were respectively specialized in clinical management and technology use in type 1 diabetes, conducting quantitative and qualitative studies among health care system users, and hybrid closed-loop system algorithms. Team members, who were independent from this project, had also provided their feedback on the clarity of the questions and suggested some final minor edits. The structure was based on the models of previously published surveys by the team [18-20]. The survey, which was written in French, began with an introductory section with an image explaining the components of a hybrid AP system and later introduced the

dual-hormone artificial pancreas. A total of 50 questions were either formatted with multiple choices, Likert scales (5 answers ranging from strongly agree to strongly disagree plus an additional answer of “I don’t know”) or required short open answers. The questions were organized under the following themes: participant information, diabetes management, equipment and alarms, diabetes management with the artificial pancreas, issues associated with the use of an artificial pancreas, and general questions about the dual-hormone artificial pancreas after a brief description. An English translation of the survey is provided as supplementary material to this article. Issues associated with artificial pancreas use were based on the results of a literature review conducted by Quintal *et al.* (2019) [21].

2.3. Outcomes, comparisons and statistical analysis

The primary aim was to report the descriptive outcomes based on participants’ answers. Outcomes were presented as numbers and percentages or means (SD). No sample size calculation was possible for this primary aim. As secondary aims, we examined possible associations between the characteristics of respondents and their expectations or opinions about AP systems. For each association test, the null hypothesis was that there was no association between the variables in question. For associations between two variables Pearson’s chi-squared test was applied, (e.g., to examine the association between current insulin therapy (CSII or MDI) and willingness to wear AP components (agree vs. not agree) as 2*2 contingency table. Binary logistic regression models were also applied to examine the impact of certain factors on participants’ impressions about AP systems use, the results of which were presented as Odds Ratio (OR (95% confidence interval); p value). The basic model used included age, sex, diabetes duration, education level, CGM use and CSII use as independent variables. Additional independent variables were in certain instances integrated into the basic model if they could explain the participants’ responses. Hosmer and Lemshow test was applied to test for models’ fitness. Data analysis was carried out using SPSS software (version 25). A p value <5% was chosen as a statistically significant threshold.

RESULTS

Completed surveys were submitted online by 136 participants. Three surveys were excluded from analysis because they belonged to participants who had type 2 diabetes (one)

or who were younger than 18 years old (two). Ten surveys were excluded because they were filled twice by 5 participants. Thus, data was reported and analysed for 123 adequately filled surveys. Given that the survey was only distributed online, it was neither possible to track the total number of participants who saw the announcement but declined to fill the survey nor to identify their reasons for not participating.

3.1. Participants' characteristics and challenges in diabetes management

The 123 participants (54% women) had a mean (SD) age of 40.2 (14.4) years old, have had their diabetes for 23.7 (14.1) years and 81% of them had at least a collegial level of education (58% at university level, 23% collegial level, 17% high school level, 3% primary or other). The last glycated haemoglobin (HbA1c) was reported to be $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) by 37% of the participants, 7 to 8% (53-64 mmol/mol) by 34%, above 8% (64 mmol/mol) by 19% and was unknown by 10%. CSII and MDI were used by 58% and 42% of the participants, respectively. CGM was utilized permanently or occasionally by 43% of the participants and 37% were concomitant users of CSII and CGM (figure 1). The most challenging situations for glucose control are presented in figure 2 and anxiety levels about glucose control in Table 1.

3.2. Expectations about AP system use

In the following sections, the combined percentages of participants who responded with “strongly agree” or “agree” are specified, while detailed distributions of other responses such as “neutral”, “disagree”, “strongly disagree” or “I don't know” can be consulted in Table 2.

3.3. Managing diabetes with AP systems

Of the total respondents, 91% understood how AP systems work, 79% trusted AP systems with correct insulin dosing, 73% were willing to replace their current treatment with an AP system, 68% declared that physical activity would be facilitated by AP systems and 43% anticipated modifications in the way they plan their meals during AP system use. After accounting for age, sex, education level, CSII use, CGM use and diabetes duration, the following associations were significant. 1) Better odds for understanding AP functioning were found for CSII users (OR (95% CI); 12.2 (1.2-119.9); $p=0.03$). 2) Better odds for

trusting the algorithm with correct insulin dosing were found in males (3.4 (1.1-10.1; $p=0.03$). 3) Regarding willingness to replace current treatment modality with an AP system, additional variables were accounted for, notably AP function understanding, AP trusting with insulin dosing, hypoglycemia anxiety, hyperglycemia anxiety, the overall satisfaction with glucose control and the perceived effect on quality of life. Of these factors, willingness to shift to an AP system was positively associated with expecting improvement in quality of life (10.9 (3.0-39.7); $p<0.001$), with trusting AP systems with insulin dosing (3.6 (1.0-12.6); $p=0.047$), and was negatively associated with the overall satisfaction over their current glucose control (0.2 (0.07-0.9); $p=0.04$).

3.4. Impressions about AP components use

Openness to wearing all three AP system components (figure 3) was more frequent in CSII vs. MDI users (87% vs. 73%; $p=0.04$), and in CGM users vs. non-users (92% vs. 74%; $p=0.009$). Calibrating the CGM with capillary values was not perceived as a problem by 75% of participants; more so for CGM users vs. non-users (86% vs. 67%, $p=0.03$), no significant difference was perceived by those using CSII vs. MDI (77% vs. 71%; $p=0.1$). When accounting simultaneously for age, sex, education level, current CSII and CGM use, none of these factors was significantly associated with the readiness to wear all AP components or to calibrate CGM. The acceptance of alarm use is presented in figure 3.

3.5. Psychosocial aspects related to AP system use

Of the total participants, 80% would expect an improvement in their quality of life with an AP system. To further examine the factors that could modulate quality of life expectation, the basic regression model was applied with the addition of anxiety about hypo- or hyperglycemia and satisfaction with overall glucose control as covariables. Those who were satisfied with their overall glucose control were at lower odds of expecting improved quality of life with AP systems (0.1 (0.04-0.5); $p=0.003$). On the other hand, CSII users were at higher odds of expecting improved quality of life (5.4 (1.4-20.2); $p=0.01$). No other factors were significantly associated with quality of life expectations with AP system use. On the other hand, 26% and 34% thought AP systems would have an impact on who they are and on their body image respectively; while 85% felt their loved ones would positively

perceive their use of AP systems. Applying the basic regression model for the effect of AP use on “who the person is” , older people were at lower odds of expecting any such effect (0.9 (0.8-0.9); $p=0.004$) in contrast to those with longer disease duration (1.1 (1.0-1.1); $p=0.03$). Females were 3.3 times more likely to report that AP systems could impact their body image than males (3.3 (1.1-10.0); $p=0.03$). None of the factors in the basic regression model were significantly associated with the expected reactions from close relatives to an AP system. Anxiety about letting an intelligent algorithm control their glucose levels was expressed by 18% of participants while 88% affirmed that it would be important for them to be able to ignore or modify AP system recommendations when they want to. Only 4% felt anxious about letting AP systems collect their personal and glycemic data (Table 2).

3.6. Perceptions of bi-hormonal AP systems

Bi-hormonal AP systems were reported to be useful by 83% of participants in further reducing hypoglycemic risk. A reduction in overall anxiety related to diabetes management was expected by 63% of the respondents and in the need for snacks by 41%. Only 6% of participants did not think it would be useful. Participants thought that bi-hormonal AP systems would be most useful in these situations, in order of importance: physical activity (39% of participants), meals (35%), when not at home (33%), during the night (32%), and during the day (17%). More specifically, in terms of physical activity-related hypoglycemia, 89% thought bi-hormonal AP systems would be very useful or useful. Better glycemic control and quality of life with bi-hormonal AP systems in comparison to mono-hormonal AP systems were expected by 78% and 67% of participants, respectively (Table 2). Participants expected the following negative aspects linked to bi-hormonal PA use, in order of importance: plausibly higher costs (58% of participants), the addition of a medication (17%), the complexity of the system with the need of two injection sites (24%), and body image (5%). Overall, 28% of participants did not expect negative issues arising from bi-hormonal AP systems. When asked about what the preferred type of treatment if all options were made available in the market while disregarding the issue of higher costs with the addition of glucagon, 71% chose bi-hormonal AP systems, 20% chose mono-hormonal AP systems, 5% chose treatment with insulin pumps, and 4% chose multiple daily insulin injections.

DISCUSSION

The objective of this online survey was to explore the expectations and perceptions of adults with type 1 diabetes regarding future AP system use, in order to optimize the technological development and clinical integration of hybrid AP systems. Overall, participants expressed positive perceptions of AP systems and willingness to adopt them, which further validate the need for better options for diabetes management and the multiple daily challenges of type 1 diabetes management with currently available therapies.

Willingness to replace current therapy with AP was reported by 73% of the participants in our study. However, when asked to specifically choose among mono-hormonal AP systems, bi-hormonal AP systems, CSII or MDI notwithstanding considerations of availability and costs, AP systems were chosen by 91% of participants (71% for bi-hormonal and 20% for mono-hormonal). These percentages cohere with other published trials where AP uptake was favoured by 86% of participants in two different studies (both with small numbers of participants) and by 90% in a more recent publication [22-24]. Interestingly, predictors of readiness to shift to AP therapy included current CSII usage, dissatisfaction with current glucose control, trusting AP systems with insulin dosing and expectations for improvement in quality of life with AP system use. Indeed, the regression analysis revealed better acceptance of many AP system aspects by current users of technology to manage their disease, especially with CSII use. Our findings are in line with some existing data [16, 22] but it is noteworthy that most surveys have been conducted during clinical trials of AP systems use where all patients had been CSII users before inclusion. It is therefore likely that familiarity with CSII would facilitate the acceptance of more complex technologies such as an AP system. An important finding in our study is that an overwhelming majority of participants (88%) prefer to be able to ignore or override the suggestions of the algorithm when they want. Identical wishes to override or stop AP systems were expressed by most participants in two studies that used structured and focus group interviews [25, 26]. Moreover, despite almost all participants (93%) expressing openness to use alarms, the tolerated alarm frequency varied among participants with around one third (30%) accepting alarms at a frequency exceeding 3 times per day. These aspects might affect long term use of AP systems and should be considered in their

technological development before future versions and eventually fully closed-loop systems enter the market.

Many participants reported difficulties with glucose control around physical activity (52%), meals (48%), out-of-home (46%), and during the night (43%). These results reflect their continuous struggle with type 1 diabetes management despite half of them using CSII and one third being concomitant users of CGM and CSII. Even if these situations are known to be challenging to people living with type 1 diabetes, existing and developing AP systems will need to be optimized in terms of their algorithms in situations like physical activity and meal-taking [9, 27, 28]. Until better performing systems are made available, future users will need to be educated about the need for user involvement to plan physical activity and meals [21]. Since education on the capabilities of AP systems can help foster realistic expectations among prospective users (21), it may also favour their eventual satisfaction with these systems and their overall clinical success.

Trust in AP systems' algorithm with insulin dosing was expressed by 79% of the participants. This is coherent with the results of a clinical trial in adults with type 1 diabetes who used AP systems for 11 days, in which 70% of adults trusted the system [29]. A majority of participants (80%) expected an improvement in their quality of life with an AP system. Published surveys assessing expectations and quality of life, conducted with different designs during clinical trials of AP systems, all showed overall improvement in quality of life [1, 11, 14, 15, 29]. Our finding indicates that expectations regarding improvements in quality of life are generally high among participants. This reiterates the need to educate prospective users on the limitations of AP systems to ensure that their expectations are realistically aligned with the performance of these systems once they will enter the market (21).

Participants were not anxious about sharing their personal data and glycemic profiles through AP systems, which likely reflects the ubiquitous presence of information technology in daily life. Although not expressed by the majority as with other positive aspects, impacts of AP systems on who the person is and on body image were expected by close to one third of participants (26% and 34%, respectively). The effect on body image was significantly more reported by females (46%) than males (18%). Such concerns, if sufficiently significant, could disproportionately impact the uptake of AP systems among

women when commercialized. To minimize the uneven distribution of inconveniences of AP systems on body image and personal identity, these concerns should be mitigated during the process of AP systems development in advance to their commercialization (e.g., smaller devices).

Specific questions addressed the expectations and perceptions about glucagon addition in bi-hormonal AP systems while comparing them to those for mono-hormonal systems, which has not been reported in published studies to our knowledge. Interestingly, a majority of participants expected usefulness of glucagon addition to further decrease hypoglycemic risks (83%) and to facilitate glucose control around many known challenging conditions such as physical activity and meals. Importantly, 63% of participants expected bi-hormonal AP systems to decrease anxiety related to disease management burden. After 11 days of bi-hormonal AP system use by adults with type 1 diabetes, 64% of the participants in the clinical trial reported feeling a decrease in disease burden in comparison to their usual care [29]. Participants also expected greater improvements in quality of life and glucose control with bi-hormonal AP systems (67% and 78% respectively) over mono-hormonal AP systems. This finding mirrored the larger proportion of participants willing to adopt AP systems that would be bi-hormonal (71%) rather than mono-hormonal (20%) if both were available at comparable costs. Together, these results suggest that people with type 1 diabetes are very open to try more advanced management technologies in light of expected improvements to their hypoglycemia risk and overall glucose control around challenging situations such as physical activity despite the greater complexity of these technologies.

1. LIMITATIONS

The study has limitations that need to be acknowledged. Half of the participants were university graduates similar to rates in previous online type 1 diabetes surveys conducted in Quebec [19, 20]. Educated participants may be more prone to respond to such surveys and this might exert a selection bias on the responses, but we have adjusted for education level when possible in our analysis. The survey was offered in French so English speaking potential participants might have been missed but this should not have affected the overall validity of the responses. On the other hand, our study tried to investigate general aspects of AP systems in its mono-hormonal system but covered as well specific questions about bi-hormonal systems. Some questions involved comparisons between mono and bi-

hormonal systems, which are not covered in other published trials. Another possible limitation of this survey is that it did not address potential technical problems with AP components such as difficulties with CSII catheters or CGM accuracies or stable glucagon formulations. However, these AP components are undergoing rapid technological improvements. Thus, these technical aspects were beyond the direct scope of this survey.

CONCLUSION

Prospective users of AP systems who participated in this online survey held positive expectations and perceptions toward AP systems, and are willing to replace their current therapies with AP systems. Their interest in using AP systems, both mono-hormonal and bi-hormonal, can be attributed to the anticipation of improvement in glucose control, decreased hypoglycemia risks and better quality of life with AP systems. The findings reported in our study better equip healthcare professionals to adequately align the expectations of prospective users with the performance and limitations of AP systems that will be commercially available. These findings are also informative to developers of AP systems by hinting to possible improvements that could be made to these modalities before they are commercialized.

Acknowledgments

Writing of this paper was supported by a grant from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH (RRL; 1 DP3 DK106930-01), a summer internship scholarship from the IRCM, graduate student awards from the Canadian Institutes of Health Research (AQ and NT), a scholarship from Fonds de Recherche Santé Québec (NT) and a career award from the Fonds de recherche Québec – Santé (ER). We thank all the participants to this project for their time and commitment to research. We would like equally to thank Dr Ahmad Haidar for his input at the initiation of this survey.

Disclosure Statements

RRL has received research grants from the Canadian Diabetes Association, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Cystic Fibrosis Canada, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has been a consultant or member of advisory panels of Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. He has received honoraria for conferences by Abbott,

Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has received in kind contributions related to closed-loop technology from Animas, Medtronic, and Roche. He also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi. He holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. RRL, LL and VM received purchase fees from Eli Lilly in relation with closed-loop technology. LL received consulting fees from Lilly and Dexcom, and received (to institution) research funding from Merck, Astra-zeneca and Sanofi. NT, AQ and ER do not have any competing interests to declare.

Authors contributions : Study design: AQ, RK, VM, LL, ER, RRL; Data collection: VM, AQ ; Data analysis: NT, AQ; Data interpretation: NT, AQ, RRL. 1st draft was written by NT and edited by AQ and RRL. Thorough revision and approval of final draft: all authors.

Figures

Fig 1. Participants' current status of diabetes management

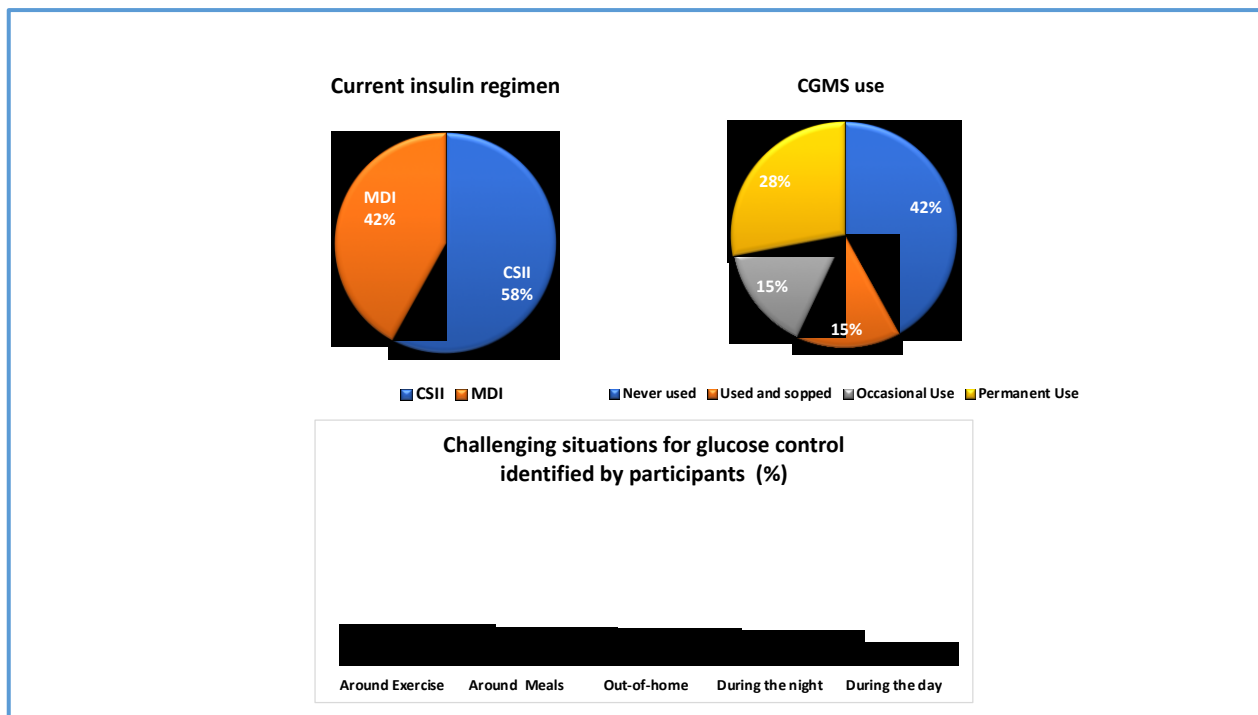


Fig 2. Impressions about AP components use

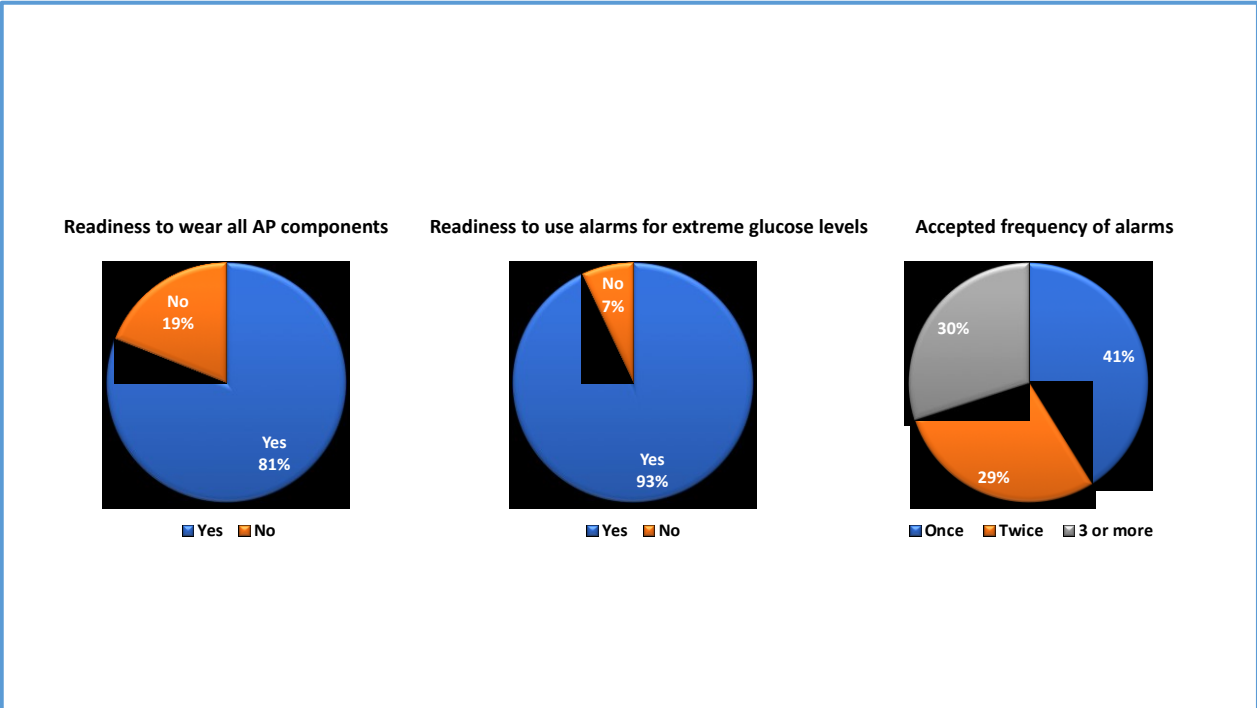


Table 1. Satisfaction and anxiety with diabetes management

	Strongly agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly disagree	Don't know
Satisfaction with glucose control %						
Overall control	15	42	18	21	4	0
Around meals	7	48	11	27	6	1
Around exercise	9	31	26	23	10	2
Nighttime	14	43	21	17	4	1
Anxiety about %						
Hypoglycemia	32	25	14	19	10	0
Hyperglycemia	32	37	14	12	6	0

Table 2. Management issues and psychosocial issues related to pancreas features and use

	Strongly agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly disagree	Don't know
Managing diabetes with AP %						
Understand how AP functions	47	44	6	1	1	2
Trust AP with insulin dosing	35	44	15	4	0	2
Prefer AP over current therapy	41	32	13	7	1	7
AP would help during physical activity	39	29	15	5	1	11
AP might have an effect on meal planification	20	23	27	17	5	8
Psychosocial aspects of AP use %						
Better quality of life with AP than current treatment	58	22	11	2	0	7
Have the ability to ignore or adjust AP recommendations	43	45	10	0	2	2
Anxious about letting AP control your glycemia	4	14	28	43	7	4
Anxious about letting AP collect your own data	2	2	11	42	42	0

AP might have an impact of who you are	11	15	25	21	25	3
AP might affect your body image	7	27	16	25	23	2
Close relatives will react positively to AP	53	32	7	2	0	7
Particularities of bi-hormonal AP in comparison to mono-hormonal						
Better glycemic control	38	40	15	1	1	5
Better quality of life	32	35	23	2	2	5

REFERENCES

1. Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(6):794-9.
2. American Diabetes A. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S71-S80.
3. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;361:k1310.
4. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-805.
5. Taleb N, Tagougui S, Rabasa-Lhoret R. Single-Hormone Artificial Pancreas Use in Diabetes: Clinical Efficacy and Remaining Challenges. *Diabetes Spectr*. 2019;32(3):205-8.
6. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-8.

7. 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.
8. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. 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. *Diabetologia.* 2016;59(12):2561-71.
9. Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The Benefits and Limits of Technological Advances in Glucose Management Around Physical Activity in Patients Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:818.
10. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):501-12.
11. Barnard KD, Wysocki T, Thabit H, Evans ML, Amiel S, Heller S, et al. Psychosocial aspects of closed- and open-loop insulin delivery: closing the loop in adults with Type 1 diabetes in the home setting. *Diabet Med.* 2015;32(5):601-8.
12. Iturralde E, Tanenbaum ML, Hanes SJ, Suttiratana SC, Ambrosino JM, Ly TT, et al. Expectations and Attitudes of Individuals With Type 1 Diabetes After Using a Hybrid Closed Loop System. *Diabetes Educ.* 2017;43(2):223-32.
13. Tanenbaum ML, Iturralde E, Hanes SJ, Suttiratana SC, Ambrosino JM, Ly TT, et al. Trust in hybrid closed loop among people with diabetes: Perspectives of experienced system users. *J Health Psychol.* 2020;25(4):429-38.
14. Kropff J, DeJong J, Del Favero S, Place J, Messori M, Coestier B, et al. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabet Med.* 2017;34(2):262-71.
15. Ziegler C, Liberman A, Nimri R, Muller I, Klemencic S, Bratina N, et al. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after

Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res.* 2015;2015:590308.

16. Oukes T, Blauw H, van Bon AC, DeVries JH, von Raesfeld AM. Acceptance of the Artificial Pancreas: Comparing the Effect of Technology Readiness, Product Characteristics, and Social Influence Between Invited and Self-Selected Respondents. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(5):899-909.

17. van Bon AC, Brouwer TB, von Basum G, Hoekstra JB, DeVries JH. Future acceptance of an artificial pancreas in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(7):731-6.

18. Quintal A, Messier V, Rabasa-Lhoret R, Racine E. A qualitative study exploring the expectations of people living with type 1 diabetes regarding prospective use of a hybrid closed-loop system. *Diabet Med.* 2020.

19. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:214-21.

20. Taleb N, Messier V, Ott-Braschi S, Ardilouze JL, Rabasa-Lhoret R. Perceptions and experiences of adult patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Results of an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;144:42-50.

21. Quintal A, Messier V, Rabasa-Lhoret R, Racine E. A critical review and analysis of ethical issues associated with the artificial pancreas. *Diabetes Metab.* 2019;45(1):1-10.

22. Bevier WC, Fuller SM, Fuller RP, Rubin RR, Dassau E, Doyle FJ, 3rd, et al. Artificial pancreas (AP) clinical trial participants' acceptance of future AP technology. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(9):590-5.

23. van Bon AC, Kohinor MJ, Hoekstra JB, von Basum G, deVries JH. Patients' perception and future acceptance of an artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(3):596-602.

24. Barnard KD, Pinsker JE, Oliver N, Astle A, Dassau E, Kerr D. Future artificial pancreas technology for type 1 diabetes: what do users want? *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(5):311-5.

25. Naranjo D, Suttiratana SC, Iturralde E, Barnard KD, Weissberg-Benchell J, Laffel L, et al. What End Users and Stakeholders Want From Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1453-61.
26. Garza KP, Jedraszko A, Weil LEG, Naranjo D, Barnard KD, Laffel LMB, et al. Automated Insulin Delivery Systems: Hopes and Expectations of Family Members. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):222-8.
27. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):245-56.
28. Bally L, Thabit H. Closing the Loop on Exercise in Type 1 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(3):257-65.
29. Weissberg-Benchell J, Hessler D, Fisher L, Russell SJ, Polonsky WH. Impact of an Automated Bihormonal Delivery System on Psychosocial Outcomes in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(12):723-9.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Here is an English translation of the survey completed by the participants to the study.

Impressions of individuals living with type 1 diabetes on the artificial pancreas

Funding: National Institutes of Health (NIH)

We are soliciting your participation to a study exploring your impressions on the artificial pancreas, a new treatment under development for adult patients living with type 1 diabetes. Before accepting to participate to this study and completing the following online survey, we are inviting you to read, understand and attentively consider the following information. Your participation to this study consists in answering an online survey. The survey is available on Internet and is accessible through the Survey Monkey platform. The survey is secure and should take about 20 minutes to complete.

At the end of the survey, you will be asked to indicate if you would be interested in being invited to a follow-up interview by a member of our team to discuss more in-depth certain themes covered by the survey. You can answer the survey without volunteering for a follow-up interview.

Also, an iPad Mini will be drawn among survey respondents. If you are interested in participating to a follow-up interview or to the draw, you will be asked to provide your name, email address and/or phone number.

Finally, we aim to publish the results of this study. You will not be identified in this publication.

Confidentiality: Subjects participating to this study will be identified using a specific numeric code. If you wish to be contacted for an interview, your name, email address and/or phone number will be required. Only the researchers will have access to your data. The data saved on a computer will be saved in accordance with the Personal Information Protection and Electronic Documents Act and with Survey Monkey's Terms of Use.

Contact us: The researchers responsible for the study are Dr. Rémi Rabasa-Lhoret [contact information hidden] and Dr. Eric Racine [contact information hidden]. The people in charge of the study are Virginie Messier [contact information hidden] and Ariane Quintal [contact information hidden]. For any question regarding your rights as a participant to this research project or if you have any complaints or comments to provide, please communicate with the service and quality complaints commissioner of (blinded for review, phone number).

The research ethics committee of the Montreal Clinical Research Institute has approved this survey and ongoingly ensures that it complies with aspects of research ethics.

By participating to this study, you are not renouncing to your legal rights. You are not freeing the researchers, the Montreal Clinical Research Institute and funding agencies from their civil and professional responsibilities.

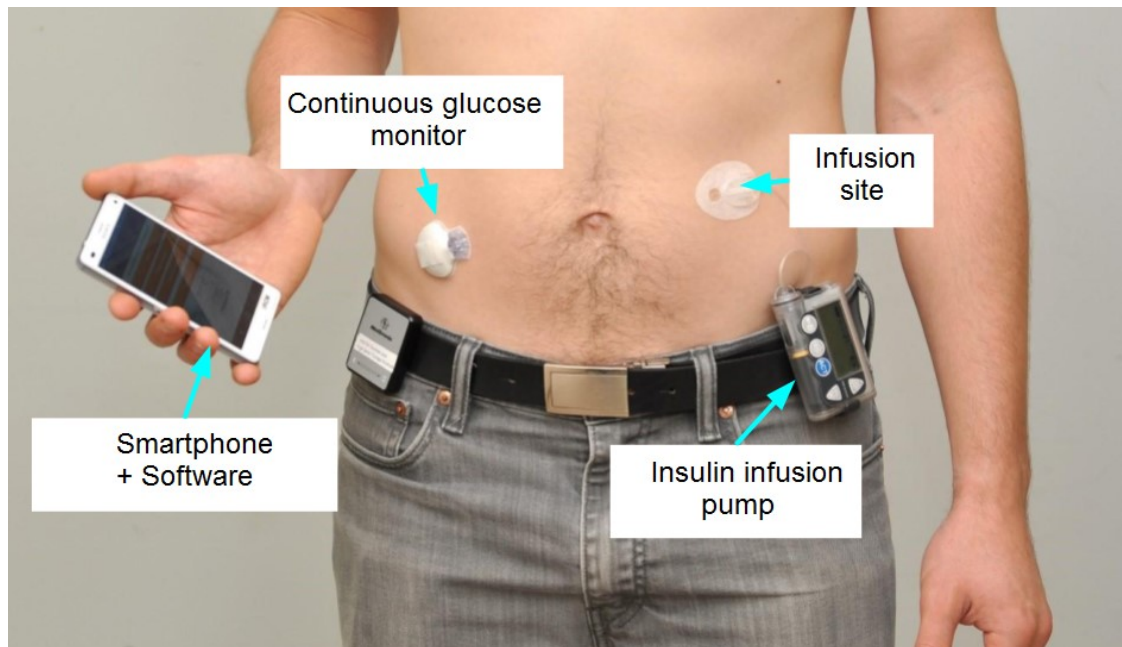
Project: Impressions of individuals with type 1 diabetes on the artificial pancreas

I declare have read the present information on consent. I recognize having understood the objectives of the study and its implications. If applicable, I understand that the researchers have answered my questions. I understand that I will not be able to retract my data once I will have sent the completed survey. I consent freely and voluntarily to participate to this study.

- Yes
- No

Background information

In the last years, researchers have worked on the development of the artificial pancreas, an automated system enabling insulin infusions for type 1 diabetes. This survey aims to understand the impressions and expectations of individuals with type 1 diabetes towards the artificial pancreas.



The artificial pancreas is composed of an insulin pump, a continuous glucose monitor and a software installed on a smartphone. These devices communicate together to calculate and provide the required insulin dose.

The continuous glucose monitor is a small device that is inserted below the skin (like the catheter of the insulin pump). The continuous glucose monitor measures the glycemia under the skin and this value is communicated to the insulin pump every five minutes.

Every ten minutes, the software uses the glyceimic values to calculate the required insulin dose. Therefore, the software adjusts the insulin dose every ten minutes. It has been demonstrated that the artificial pancreas reduces the risks of hypoglycemia and could potentially improve glyceimic control (less hypoglycemia and less hyperglycemia).

The ultimate objective is to develop an artificial pancreas entirely automated, meaning that no human intervention will be necessary unless a technical issue arises. An entirely automated artificial pancreas should be commercialized in a few years. A version that

requires users to enter meals and exercise in the artificial pancreas has been commercialized in spring 2017 in the United States.

Please complete the following survey to the best of your ability. Your answers will be confidential. Your opinion will help us develop an artificial pancreas that answers the needs and expectations while mitigating the worries of patients.

If you are ready to start the survey, click on Next below.

[Back](#) [Next](#)

Participant information

a) General information

2. Have you ever participated to a study lead by the research team of Dr. Rémi Rabasa-Lhoret at the Montreal Clinical Research Institute? Check all options that apply.

No.

Yes, I have already participated to a study lead by that research team.

Yes, I have already participated to several studies lead by that research team.

Yes, I am currently participating to a study lead by that research team.

3. Have you participated to a research project on health (e.g., nutrition, hypertension, cardiovascular health, type 1 diabetes management, etc.) during the last five years?

No.

Yes, at the Montreal Clinical Research Institute.

Yes, at another research center.

4. How old are you (in years)?

5. What gender are you?

Men

Woman

b) Work and education

6. What is the highest level of education you have completed up to date or that you are currently completing?

- Elementary school
- High school (e.g., secondary school diploma, secondary school vocational diploma)
- CEGEP (e.g., technical program, general college diploma)
- University (e.g., certificate, bachelor's degree, master's degree)
- I prefer not to answer
- Other (please specify): _____

* In Quebec, where the study was conducted, CEGEP corresponds to post-secondary education institutions which offer three-year technical programs or two-year preparatory programs for university studies.

7. Currently, you are...

- Studying
- Working
- Retired
- Other (please specify): _____

8. Let's suppose that the scale below represents the social status of Canadians. Those towards the left of the scale have a lower social status, for example: less money, less education, jobs that are less well perceived or no job. Those towards the right of the ladder have a higher social status, because they have more money, they are more educated, they have jobs that are well perceived, for instance. Currently in your life, where would you locate yourself on this ladder in comparison to other Canadians? Use the cursor below.

Social status scale of Canadians



c) Clinical information

9. How many years ago have you been diagnosed with type 1 diabetes?

10. What was your last glycated hemoglobin value (HbA1c, in %)? The glycated hemoglobin value is obtained through a blood test and is an indicator of your average glycemia during the three last months.

- Less than 6.0%
- 6.0 to 6.5%
- 6.6 to 7.0%
- 7.1 to 7.5%
- 7.6 to 8.0%
- 8.1 to 8.5%
- 8.6 to 9.0%
- 9.1 to 9.5%
- 9.6 to 10.0%
- 10.1 and over
- I don't know

11. Do you use an insulin pump?

- Yes
- No
- No, but I have previously used an insulin pump

12. If you have previously used an insulin pump, for how many years have you used it? If you are still using an insulin pump or if you have never used an insulin pump, you can skip this question.

13. If you have previously used an insulin pump but do not use it anymore, why? Check all choices that apply.

- Not applicable
- I prefer to manually inject myself with insulin
- It was too expensive or not covered by my insurance
- Other reason, please explain: _____

14. Do you currently use a continuous glucose monitor? A continuous glucose monitor is a device that measures glycemia below the skin every ten minutes and that communicates this value to a device that will display it on a screen.

- No, I have never use one
- No, I have tried it, but I stopped using it
- Yes, but only occasionally
- Yes, I use it all the time or almost

15. If you have answered “yes” to the previous question, for how many years have you used a continuous glucose monitor? If you have answered “no” to the previous question, please skip this question.

16. How many severe hypoglycemic events (loss of consciousness or need for the intervention of another person) have you had in the last two years?

17. Do you have the following complications?

Retinopathy (eye problems due to diabetes): ○ Yes; ○ No; ○ I don't know

Nephropathy (kidney problems due to diabetes, e.g., kidney failure, presence of protein in urine): ○ Yes; ○ No; ○ I don't know

Neuropathy (problems with the nervous system, e.g., lack of sensitivity, feet infections): ○ Yes; ○ No; ○ I don't know

Cardiovascular disease (e.g., myocardial infarction, stroke, coronary artery bypass, etc.): ○ Yes; ○ No; ○ I don't know

18. How many times have you been hospitalized for high blood glucose since your type 1 diabetes diagnostic?

[Back](#) [Next](#)

Diabetes management

19. At what moment(s) of the day do you experience the most difficulty in controlling your diabetes?

- During the day
- During the night
- During physical exercise

- Around mealtime
- When you are not at home
- None of these answers
- Other moment of the day (please specify): _____

20. On average, how many hypoglycemic events (glycemia below 4.0 mmol/L) do you have per week? Please provide a round number.

21. Please indicate the extent to which you agree or disagree with the following statements.

Overall, you are satisfied with your diabetes control.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You are satisfied with your diabetes control around mealtime.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You are satisfied with your diabetes control during the night.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You worry about hypoglycemic events.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You worry about hyperglycemia.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

Back Next

Equipment and alarms

22. Would you be willing to wear and almost always keep on you all devices necessary for a functional artificial pancreas: an insulin pump, a continuous glucose monitor and a smartphone?

- Yes
- No

23. The continuous glucose monitor measures the glycemia in the interstitial fluid (i.e., biological fluid below the skin) -- and not your blood glucose levels. To obtain reliable data, the continuous glucose monitor needs to be calibrated 2 to 4 times per day with a capillary glycemic measurement. The calibration therefore requires to measure glycemia with a glucose monitor and to enter the measured glycemic value in the continuous glucose

monitor. The calibration should be preferably done at a moment where glycemia varies minimally (e.g., before a meal). In the case where you would be using an artificial pancreas, would it be a problem for you to calibrate the continuous glucose monitor every day?

- No, it would not be an issue
- Yes, it would be an issue
- I don't know

24. It is possible to program alarms and alerts with the continuous glucose monitor. For example, these alarms can notice you when your glycemia is too high or too low, or if your glycemia increases or decreases too quickly. Do you think you would use some of these alarms?

- No
- Yes

25. If you answered "yes" to the previous question, what number of alarms would be acceptable for you when you sleep?

- Not applicable
- 0
- 1
- 2
- 3 or more

[Back](#)

[Next](#)

Diabetes management with the artificial pancreas

26. Please indicate to what extent you agree or disagree with the following statements.

You understand how the artificial pancreas works.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

In comparison to your actual treatment modalities, the artificial pancreas would improve your quality of life.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You would trust the artificial pancreas to administer the correct insulin dose.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You would prefer using an artificial pancreas rather than your actual treatment.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

[Back](#)

[Next](#)

Issues associated with the use of an artificial pancreas

27. Please indicate to what extent you agree or disagree with the following statements

It would be important for you to be able to modify or dismiss the recommendations made by the artificial pancreas' software (i.e., be able to make adjustments when desired).

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You would be worried to let a computer control your glycemia.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

You are worried that the artificial pancreas would collect your personal information and glycemic data.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

The artificial pancreas would have an impact on who you are.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

The artificial pancreas would have an impact on your body image.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

Your relatives would react well to the artificial pancreas.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

The artificial pancreas would make physical exercise more easy.

Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

The artificial pancreas would change the way you plan your meals.

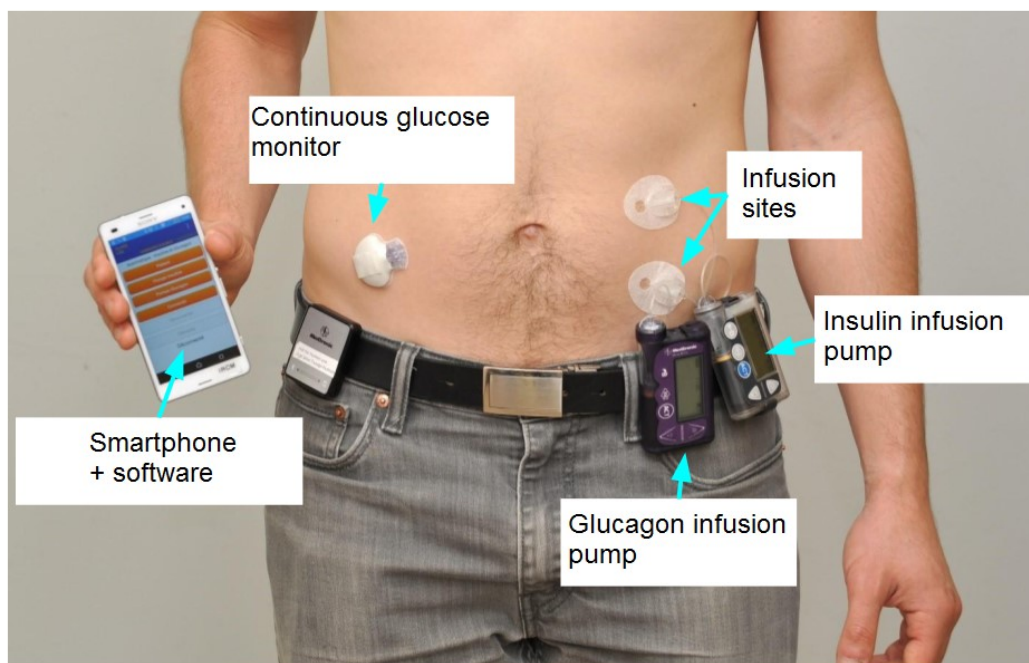
Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

[Back](#)

[Next](#)

Another version of the artificial pancreas: the dual-hormone artificial pancreas

In a dual-hormone artificial pancreas, the software calculates infusion doses for glucagon and insulin. Glucagon is a hormone that increases glycemia. When the artificial pancreas is unable to avoid a hypoglycemic event merely by suspending the infusion of insulin, the system administers a small dose of glucagon to increase glycemia. Therefore, the dual-hormone artificial pancreas allows for improved prevention of hypoglycemia compared to the single-hormone artificial pancreas. The dual-hormone artificial pancreas could automate more steps linked to glycemic management and reduce the number of times you would need to interact with the artificial pancreas. Yet, the dual-hormone artificial pancreas is more complex than the single-hormone artificial pancreas. In its current configuration, users would need to wear a second pump for glucagon administration. In the future, it will be possible to develop a pump with two compartments for hormone reservoirs, allowing for the infusion of insulin and glucagon with the same pump.



If you are ready to continue filling in the survey, click on Next below.

[Back](#)

[Next](#)

General questions on the dual-hormone artificial pancreas

28. The aspects of the dual-hormone artificial pancreas that could be of interest to you include (check all that apply):

- The dual-hormone artificial pancreas would not be useful to me
- Reduced risk of hypoglycemia
- Less worries about diabetes management
- Reduces the need for snacks
- Other useful aspect(s) or situation(s) in which the addition of glucagon could be important for you: _____

29. Since the dual-hormone artificial pancreas can administer glucagon to prevent hypoglycemic events, snacks could not be necessary during physical exercise, after having skipped meals or during the night for example. If you would be close to having a hypoglycemic event, compared to a single-hormone artificial pancreas (which would require a snack or a change in insulin infusion), the artificial pancreas would be:

- Useless
- Neutral
- Useful
- Very useful
- I don't know

30. At what moment could a dual-hormone artificial pancreas be the most useful to you? Check all that apply.

- During the day
- During the night
- During physical exercise
- When you are not at home
- Never

31. A dual-hormone artificial pancreas has certain disadvantages. The aspects of the dual-hormone artificial pancreas that worry you the most are:

- Additional costs

- Taking an additional medication
- You are not worried about a dual-hormone artificial pancreas
- Other worry: _____

32. Indicate to what extent you agree or disagree with the following statements.

You would have more control on diabetes management with a dual-hormone artificial pancreas than with a single-hormone artificial pancreas.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

A dual-hormone artificial pancreas would further improve your overall quality of life than a single-hormone artificial pancreas.

- Strongly disagree; Disagree; Neutral; Agree; Strongly agree; I don't know

33. If the single-hormone artificial pancreas and the dual-hormone artificial pancreas were currently available, what would you prefer to use to control your diabetes? Your answer should not take into account these systems' costs but should rather rely on what you have learnt on the artificial pancreas.

- Multiple daily injections
- Insulin pump
- Single-hormone artificial pancreas
- Dual-hormone artificial pancreas

Back Next

Participating to a draw or a new study based on interviews

To thank you for your time, an iPad Mini will be drawn among survey respondents. If you are interested in participating to the draw, we will need your contact information.

34. Your name: _____

35. Your email address: _____

36. Another component of the project involves in-depth interviews about some of the topics discussed in this survey. Interviews will be taking place at the Montreal Clinical Research Institute and will take 45 to 60 minutes.

Would you be interested to be invited to participate to such an interview? It will be a great opportunity for you to share your perspective on the artificial pancreas and to help identify possible improvements.

- Yes, I would like to meet a member of the team in the context of an interview.
- No thank you.

[Back](#) [Complete survey](#)

7.4 Article 4: Efficacy of artificial pancreas use in patients with type 2 diabetes using intensive insulin therapy: A randomized cross-over pilot trial.

Statut: Publié dans Diabetes Care

Référence : *Diabetes Care*, 2019 Jul ; 42(7):e107-e109

Title: Efficacy of artificial pancreas use in patients with type 2 diabetes using intensive insulin therapy: A randomized cross-over pilot trial.

Short running title: Artificial pancreas in type 2 diabetes

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02490085

Authors: Nadine Taleb MD MSc^{1,2}, André C. Carpentier MD³; Virginie Messier MSc¹; Martin Ladouceur PhD⁴; Ahmad Haidar, PhD^{5,6} and Rémi Rabasa-Lhoret MD, PhD^{1,7,8}

¹Institut de recherches cliniques de Montréal

²Département des Sciences Biomédicales, Faculty of Medicine, Université de Montréal

³Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health sciences, Université de Sherbrooke

⁴École de Santé Publique de l'Université de Montréal,

⁵ Department of Biomedical Engineering, McGill University, 3775 University Street,

⁶ Division of Endocrinology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁷ Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal

⁸ Montreal Diabetes Research Center & Endocrinology division

Correspondance to: Dr. Rémi Rabasa-Lhoret

Word count: 819; Table: 1

Keywords: Artificial pancreas, single-hormone, closed-loop, type 2 diabetes, intensive insulin therapy, multiple daily insulin injections

Introduction: Artificial pancreas (AP) systems have proven efficacy and superiority in glucose control to other insulin delivery methods in patients with type 1 diabetes (T1D) (1,2). Patients with type 2 diabetes (T2D) requiring intensive insulin therapy are difficult to treat and could potentially benefit from AP. Two published reports have addressed AP and T2D in hospitalized patients with overall results favouring AP (2,3). We aimed to test

the applicability of a single-hormone (insulin only) SH-AP algorithm in patients with T2D requiring multiple daily insulin injections (MDI).

Methodology: We conducted an open-label, randomized, crossover study to compare glucose control under SH-AP and MDI in adults with T2D (55 years or older, body mass index (BMI) >25 kg/m², on ≥ 3 insulin injections/day). Exclusion criteria: change in hypoglycemic agents within 6 weeks prior and during study, creatinine clearance <30 ml/min, macrovascular event (<6 months), infections and hospitalization (<2 months), severe hypoglycemia in past 2 weeks or morning basal insulin. Participants were recruited at diabetes clinics of 3 Canadians (Quebec) participating centers. Respective Ethics Committees approved the study with written informed consents. Dexcom G4 Platinum, (Dexcom, San Diego, Ca, USA) was inserted 24h before interventions and calibrated 2-3 times/day. Using a cross-over design each participant underwent two 24h intervention visits SH-AP and MDI in a randomized order (separated by at least 3 days). Schedules were identical between these interventions: Arrival at research center at 6h:30 pm (dinner & insulin bolus prior to that at home), standardized evening snack, next day breakfast (8h:00 am), lunch (12h:00 pm), dinner (5h:00 pm) and 15 min walks at 10h:00 am and 3h:00 pm, discharge at 9h:00 pm. Blood samples were collected every 20 min starting at 9h:00 pm for 24h. During MDI visits; patients decided their insulin basal and premeal doses without research team interference. For AP visits glucose was controlled by algorithm only for both rapid insulin analog rate and announced premeal boluses using a subcutaneous pump (Accu-Chek Combo, Roche, Mannheim, Germany). AP, as previously reported (4), used a model predictive algorithm initiated with participant's weight, 70% of usual basal and bolus insulin doses and was of a hybrid type that required meal announcement. A linear mixed effect model (LMEM) suited for repeated observations was used for analysis (R software, version 3.4.1).

Results: Study was completed by 15 patients (11 males, 63.6 ± 6.7 y.o., BMI 33.4 ± 5.6 Kg/m², HbA1c 7.85 ± 0.6 % (62.0 ± 4.9 mmol/mol). Over the *24h period*, a trend was observed for an improved median plasma glucose (PG) time-in-target (72–180.0 mg/dL 2hrs post-meals and 72–144 mg/dL otherwise) from 78.9 (Interquartile range; [IQR]:63.3–85.5)% with MDI to 86.2 (IQR:76.5–91.7)% with AP, $p = 0.057$ (mean values, Table 1).

With AP, there was a trend for decrease for time in hyperglycemia and lower mean PG (NS). No differences for time in hypoglycemia nor for number of participants with hypoglycemia events were observed between AP and MDI. Lower insulin doses (-31.7%; $p < 0.001$) were administered by AP algorithm that resulted in lower plasma insulin levels in comparison to MDI.

For *overnight control* (11PM –7AM), AP resulted in higher time-in-target at 100 (IQR: 85.6–100) % vs. 78.0 (IQR 50.6–95.7) %, $p=0.01$, lower mean PG (100.8 ± 16.2 vs. 120.6 ± 30.6 mg/dL, $p=0.02$) as well as a trend for lower glucose variability (Standard deviation).

Our findings confirm AP applicability under controlled setting in patients with T2D on intensive insulin. Glucose control was significantly improved overnight (+21.6% for median time-in-target) with a similar trend over 24h (+7.3%). Overnight tighter control was achieved without increasing hypoglycemia risk with AP (1 vs. 3 patients). In comparison to published results in hospitalized patients which also favored AP, percentages of time-in-target in our study were higher in both AP and control arms 2 (2). This could be attributed to the compromised health status, absence of meal boluses and sensor reporting (versus PG) in the hospitalized patients' trials. Similar to T1D, AP systems have better overnight performances due to persistent challenges of postprandial glucose control with available devices and insulin analogs (5). The observed improvement in glucose time-in-target could have important clinical implications in the light of accumulating evidence linking time-in-target to complications such as the prevalence and severity of retinopathy and microalbuminuria in T2D (6). Interestingly less insulin was needed with AP but this could be partly due to continuous infusion approach and not solely explained by algorithm dosing. This data could allow fine-tuning of the SH-AP algorithm in this population

Conclusion: This first pilot trial testing AP algorithm in MDI-treated patients with T2D had some limitations: a small number of participants, short duration and no prior treatment optimization. Whether AP would outperform optimized T2D treatment with multiples alternative options (GLP-1 agonists, SGLT2-I; ultra-long basal insulins, continuous or flash glucose monitoring, etc.) is worth investigating for this population in larger and longer

trials under free living conditions. The potential clinical benefits of this technology in patients with advanced T2D will have to be weighed against complexity and costs of AP systems .

Acknowledgments

We thank all the participants for their valuable time, and the nurses and clinical research personnel Jennifer René, Danijela Bovan, Marie Raffray, Annie Gaumont, Valérie Parent, Caroll-Lynn Thibodeau, Maude Gérard Christophe Noll and Frédérique Frisch for their valuable contribution to the conduct of the study. This work was supported by funds held by RRL from: J-A De Sève Research Chair, Cardiometabolic Health, Diabetes and Obesity Research Network (CMDO) and Canadian Institutes of Health Research (CIHR) foundation grant. NT is recipient of scholarship of CIHR and Fonds de Recherche Santé Québec FRSQ scholarships. ACC is the recipient of the GlaxoSmithKline Chair in Diabetes of the Université de Sherbrooke and Canada Research Chair in Molecular Imaging of Diabetes.

Disclosure statements. NT has no conflicts of interests to declare. AC has the following to declare: Research funding: CIHR, Canadian Diabetes Association, Fonds de recherche Quebec –Santé, Janssen, Merck, UniQure, Caprion, Eli Lilly, Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Philips, Sanofi Aventis, Siemens, Amgen.Consulting/Advisory Panels or Fees for Conferences: Merck, Amgen, Janssen, UniQure, Servier, Novo Nordisk, Novartis. ML received consulting fees from IRCM. VM has the following to declare: Purchase fees related to artificial pancreas from Eli Lilly. AH has received consulting fees from Eli Lilly, research support from Eli Lilly and AgaMatrix and IP purchase fees from Lilly. RRL has the following to declare: Research grants from Astra-Zeneca, E Lilly, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis; Consulting /advisory pannel with Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis; Honoraria for conferences received from Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis; consumable gift (in Kind) from Abbott, Animas, Medtronic, Roche; unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; patent for

T2DM risk biomarkers, catheter life & artificial pancreas; Purchase fees related to artificial pancreas from Eli Lilly.

Authors contributions: NT, VM, AH, ML and RRL designed this study. NT, VM and ACC acquired data. NT and ML performed data analysis. NT, ML and RRL interpreted results. Algorithm was conceived by AH. NT drafted the article while VM, ACC, ML, AH and RRL revised it critically and all authors approved the final submitted version. RRL takes full responsibility for the work presented in this manuscript.

REFERENCES

1. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;361:k1310.
2. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):501-12.
3. Bally L, Thabit H, Hartnell S, Anderegg E, Ruan Y, Wilinska ME, et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care. *N Engl J Med*. 2018;379(6):547-56.
4. 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.
5. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):245-56.
6. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2018.

Table 1. Comparison of artificial pancreas and multiple daily insulin injections

	24 hours (9h :00 pm –9h :00 pm)			Overnight (11h :00 pm –7h :00 am)		
Outcome	AP	MDI	Paired difference; p value	AP	MDI	Paired difference; p value
Time spent at PG (%)						
In target*	84.2 (11.5)	74.0 (17.0)	10.2; <i>p</i> = 0.057	92.5 (11.6)	70.9 (27.1)	21.6; <i>p</i> = 0.010
72–180 mg/dL	92.3 (7.2)	85.2 (11.8)	7.1; <i>p</i> = 0.046	97.3 (7.6)	84.8 (11.7)	12.5; <i>p</i> = 0.001
Below 72 mg/dL	0 (0–0)	0 (0–6.2)	0; <i>p</i> = 0.217	0 (0–0)	0 (0–2.0)	0; <i>p</i> = 0.450
Below 63 mg/dL	0 (0–0)	0 (0–0.5)	0; <i>p</i> = 0.685	0 (0–0)	0 (0–0)	0; <i>p</i> = 0.923
Above 144 mg/dL	21.8 (13.5–29.9)	26.9 (12.8–47.9)	-5.1; <i>p</i> = 0.111	0 (0–0.5)	4.6 (0–49.4)	-4.6; <i>p</i> = 0.024
Above 180 mg/dL	4.2 (0–9.1)	7.4(1.6–18.6)	-3.2; <i>p</i> = 0.109	0 (0–0)	0 (0–17.8)	0; <i>p</i> =0.012
Total insulin daily dose (U)	84.0 (40.9)	115.7 (51.6)	-31.7; <i>p</i> < 0.001			
Insulin concentration (mU/L)	459.7 (296.5)	567.4 (294.4)	-107.7; <i>p</i> = 0.010			
PG (mg/dL)	120.6 (14.4)	127.8 (19.8)	-7.2; <i>p</i> = 0.137	100.8 (16.2)	120.6 (30.6)	-19.8; <i>p</i> = 0.021
SD of PG (mg/dL)	28.8 (5.4)	32.4 (9.0)	-3.6; <i>p</i> = 0.260	12.6 (7.2)	19.8 (10.8)	-7.2; <i>p</i> = 0.058
Coefficient of variation in PG (%)	24.0 (4.1)	25.0 (5.8)	-1.0; <i>p</i> = 0.535	13.0 (5.9)	16.0 (7.4)	-3.0; <i>p</i> = 0.203

AUC (mg/dL x min per h)						
AUC of PG <72 mg/dL	0 (0–0)	0 (0–18.0)	0; <i>p</i> = 0.450	0 (0–0)	0 (0–676.8)	0; <i>p</i> = 0.441
AUC of PG <63 mg/dL	0 (0–0)	0 (0–0)	0; <i>p</i> = 0.923	0 (0–0)	0 (0–0)	0; <i>p</i> = 0.908
AUC of PG >144 mg/dL	0 (0–9.0)	82.8 (0–889.2)	-82.8; <i>p</i> = 0.024	0 (0–36.6)	82.8 (0–1780.8)	- 82.2; <i>p</i> = 0.050
AUC of PG >180 mg/dL	0 (0–0)	0 (0–320.4)	0; <i>p</i> = 0.012	0 (0–0)	0 (0–6166.8)	0; <i>p</i> = 0.036
Hypoglycemic events n (%) < 63 mg/dL						
Participants with at least one event requiring treatment**	3 (20.0)	5 (33.3)	-2; <i>p</i> = 0.253	1 (6.7)	3 (20.0)	-2; <i>p</i> = 0.253
Total number of events	4	6	–	2	3	–
Results according to sensor readings and parameters as defined in AP consensus guidelines***						
Time spent at sensor glucose (%)						
Below 70 mg/dL	0 (0–0.7)	0 (0–4.3)	0; <i>p</i> = 0.45	0 (0–0.70)	0 (0–1.4)	0; <i>p</i> = 0.50
70-140 mg/dL	68.3 (14.5)	58.8 (16.7)	9.5; <i>p</i> = 0.05	87.8 (14.4)	55.5 (29.6)	32.3; <i>p</i> = 0.002
70-180 mg/dL	90.4 (8.1)	84.2 (13.2)	6.2; <i>p</i> = 0.11	95.2 (8.2)	84.3 (25.5)	10.9; <i>p</i> = 0.13

Above 180 mg/dL	4.5 (0.7–10.7)	8.2 (1.2–17.9)	-3.7; $p= 0.25$	0 (0–0)	0 (0-0)	0; $p= 0.22$
Mean glucose mg/dL	126.0 (16.2)	133.2(21.6)	-7.2; $p= 0.23$	102.6 (18.0)	127.8 (34.2)	-25.2; $p= 0.01$

* Primary end point: Time in target is defined as PG 72–144 mg/dL at all times except in the two hours post meal when it is set at 72–180 mg/dL. Data is presented as median (IQR) or mean (SD) or both. AP is artificial pancreas, MDI is multiple insulin injections, PG is plasma glucose, paired difference is AP vs. MDI values. **hypoglycemia treated with 16g glucose tablets. ***Study design and outcomes were set before the publication of AP consensus guidelines but we calculated these values at study conclusion 1. 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.

Supplementary Material:**Table S1.**

BASELINE CHARECTERISTICS OF PARTICIPANTS	
Number of participants, n (Males)	15 (11)
Age, years	63.60 ± 6.70
Diabetes duration, years*	19.27 ± 5.20
HbA1C, % (mmol/mol)	7.85 ± 0.6 (62 ± 4.90)
Body mass index, kg/m²	33.40 ± 5.57
Usual total insulin dose per day, IU	118.55 ± 053.47
Diabetes complications and comorbidities diagnosis, %	
Nephropathy	33.3
Neuropathy	46.7
Retinopathy	20
Cardiovascular disease	46.7
Hypertension	93.3
Dyslipidemia	93.3
Use of other hypoglycemic agents, %	
Metformin	80
SGLT2-I	53.3
DPPIV-I	33.3
GLP1-A	13.3
Thiazolidinedione	13.3
Alpha glucosidase inhibitor	6.7

*calculated from average doses used over three days prior to interventions, SGLT2-I is sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, GLP1-A is glucagon-like peptide-1 receptor analog

Figure S1. Flow chart of participants

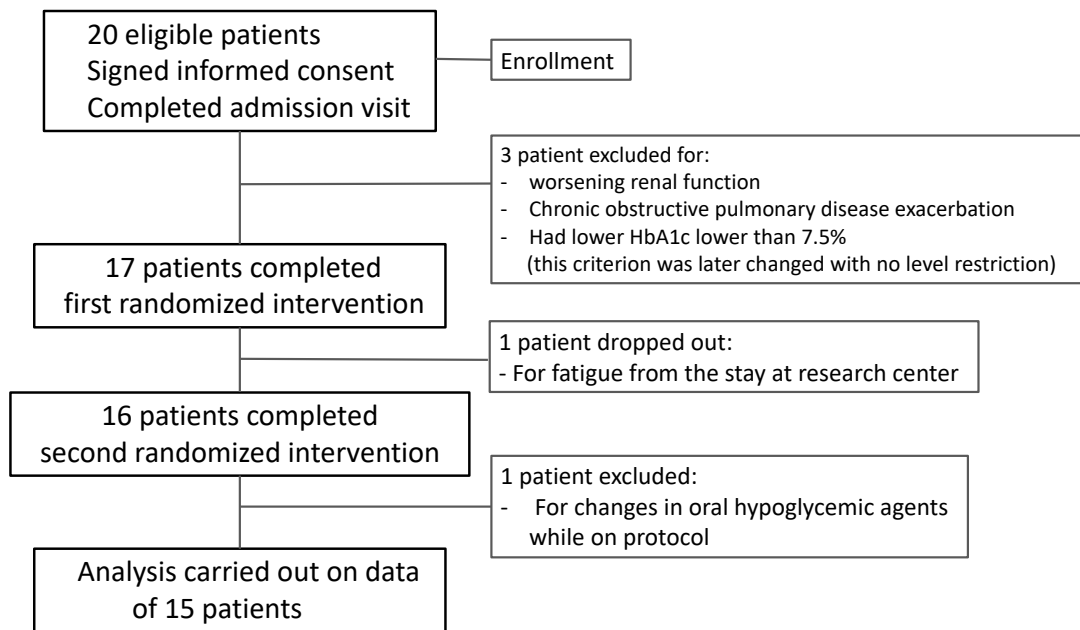


Figure S2. Comparison over 24h of plasma glucose between artificial pancreas (AP) and multiple daily insulin injections (MDI), dotted lines delineate time in target ranges as defined in this study.

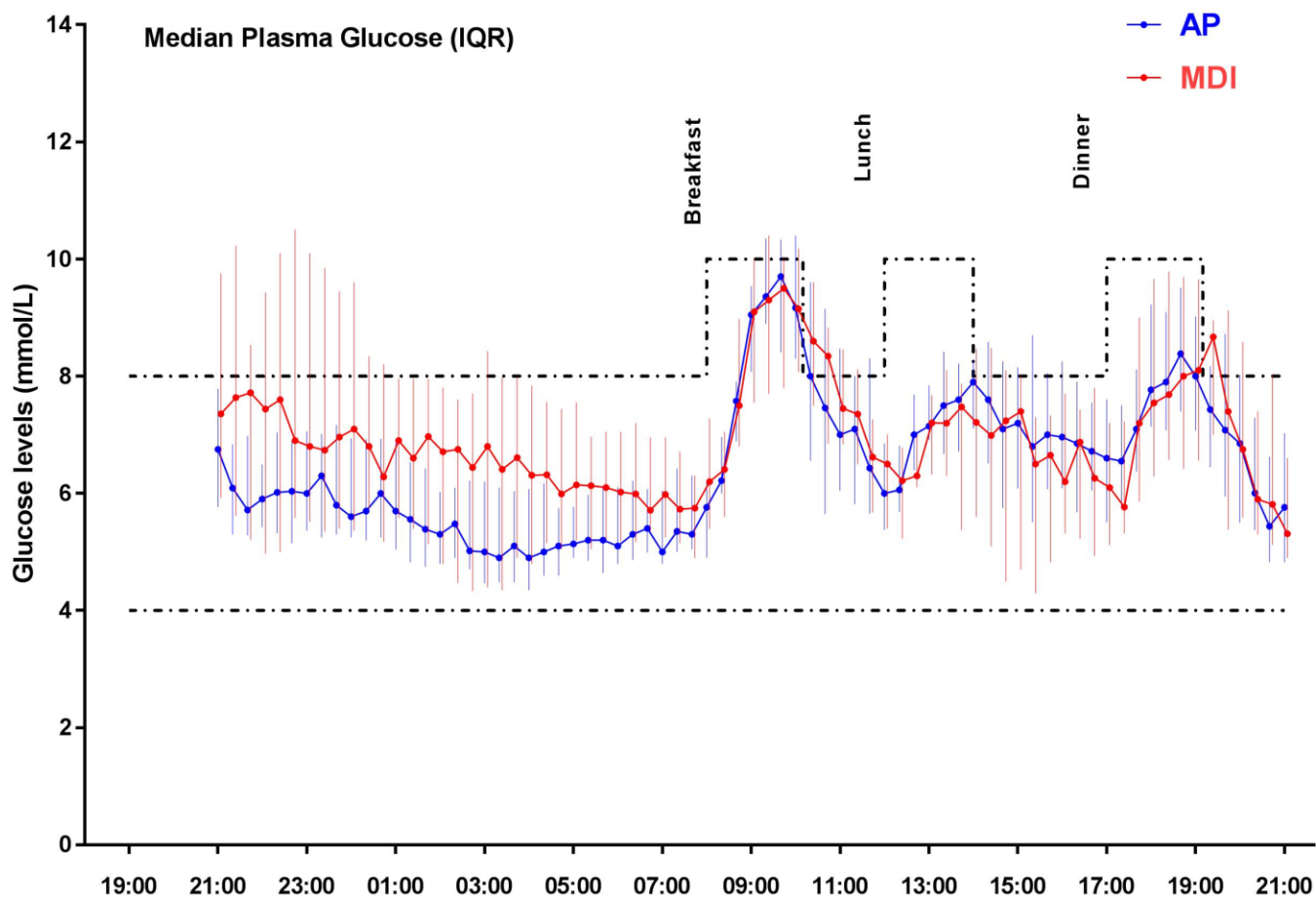
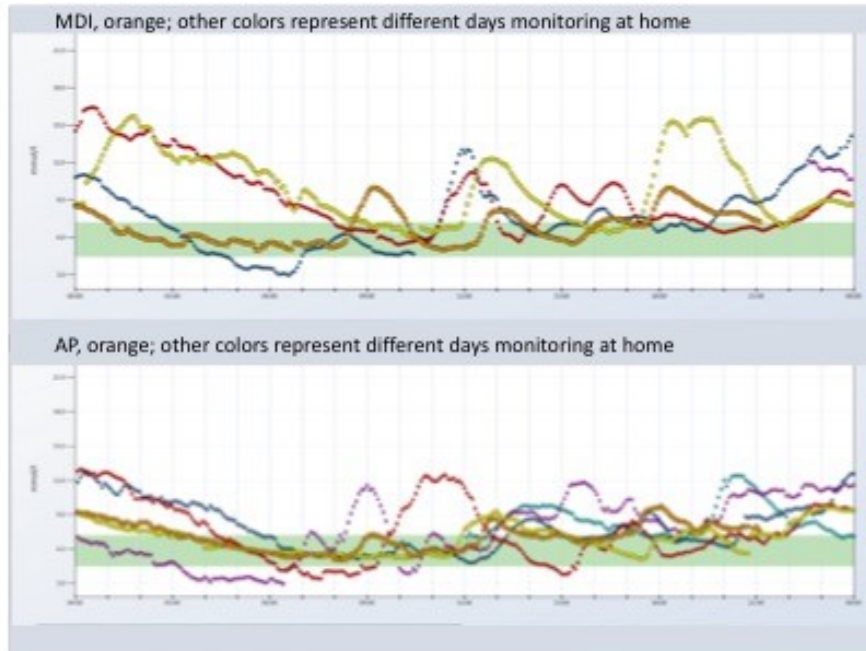


Figure S3. Examples of CGM profile of some patients during MDI or AP under controlled settings (in orange) versus at home (other colors, different color per day), green shaded area delineate glucose values of 4-8 mmol/L

a) Participant 1



b) Participant 2



Table S2. Outcome values according to reporting guidelines in artificial pancreas studies according to plasma glucose values and sensor readings

	Plasma Glucose			Sensor Glucose				
	AP	MDI	<i>p</i>	AP	MDI	<i>p</i>	<i>p</i> *	<i>p</i> **
<i>Outcomes over 24 hours 21h :00-21h :00</i>								
Time <3.3	0 (0-0)	0 (0-0)	0.20	0 (0-0)	0 (0-0)	0.52	0.53	0.43
Time <3.9	0 (0-0.9)	0 (0-0)	0.35	0 (0-0.7)	0 (0-4.3)	0.45	0.71	0.44
Time 3.9-7.8	74.5 (65.6-82.3)	65.8 (47.8-80.6)	0.07	69.2 (60.2-79.2)	57.5 (49.1-74.1)	0.05	0.01	0.32
Time 3.9-10	94.7 (90.2-97.0)	87.3 (79.6-90.8)	0.05	90.2 (87.6-96.5)	85.9 (79.9-93.8)	0.11	0.10	0.51
Time > 10	4.2 (0-9.1)	9.6 (1.5-20.3)	0.12	4.5 (0.7-10.7)	8.2 (1.2-17.9)	0.25	0.05	0.71
Mean glucose	6.7 (0.8)	7.1 (1.2)	0.13	7.0 (0.9)	7.4 (1.2)	0.23	0.21	0.17
SD glucose	1.6 (0.3)	1.8 (0.5)	0.33	1.7 (0.4)	1.9 (0.6)	0.29	0.93	0.32
%CV glucose	24.0 (4.1)	24.7 (6.0)	0.67	24.1 (4.7)	25.2 (6.4)	0.59	0.33	0.76
<i>Outcomes overnight (00h :00- 06h :00)</i>								
Time <3.3	0 (0-0)	0 (0-0)	0.32	0 (0-0)	0 (0-0)	0.79	0.51	0.32
Time < 3.9	0 (0-0)	0 (0-0)	0.62	0 (0-0.70)	0 (0-1.4)	0.50	0.51	0.19
Time 3.9-7.8	100 (91.3-100)	76.7 (41.9-100)	0.017	90.4 (80.70-100)	58.9 (31.5-78.9)	0.002	0.04	0.23
Time 3.9-10	100 (100-100)	100 (80.2-100)	0.009	100 (94.5-100)	99.0 (77.0 -100)	0.13	0.29	0.30
Time > 10	0 (0-0)	0 (0-10.6)	0.037	0 (0-0)	0 (0-0)	0.22	0.29	0.89
Mean Glucose	5.5 (0.9)	6.7 (1.7)	0.013	5.7 (1.0)	7.1 (1.9)	0.01	0.28	0.22
SD glucose	0.6 (0.3)	0.9 (0.5)	0.13	0.8 (0.9)	0.9 (0.5)	0.57	0.001	0.89
%CV glucose	10.9 (5.6)	12.8 (6.8)	0.40	13.6 (6.4)	12.6 (7.8)	0.56	0.005	0.89

AP is for artificial pancreas, MDI is for multiple insulin injections, SD is for standard deviation, CV is for coefficient of variation, *p** is for comparison AP values given through plasma vs. sensor glucose and *p*** for comparison MDI values given through plasma vs. sensor

7.5 Article 5: A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemic risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies

Statut: Publié dans Diabetologia

Référence : *Diabetologia*, 2020 Nov;63(11):2282-2291

Title: A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemic risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies

Authors: Sémah Tagougui^{1,2,3}, **Nadine Taleb**^{1,4}, Laurent Legault^{1,5}, Corinne Suppère¹, Virginie Messier¹, Inès Boukabous¹, Azadeh Shohoudi⁶, Martin Ladouceur⁷, Rémi Rabasa-Lhoret^{1,2,8,9}

Nadine Taleb and Sémah Tagougui contributed equally to this work.

¹Montreal Clinical Research Institute (IRCM), Montreal, QC, Canada

²Department of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

³Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société (URePSSS), Lille, France

⁴Department of Biomedical Sciences, Université de Montréal, QC, Canada

⁵Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre (MUHC), Montreal, QC, Canada

⁶Montreal Heart Institute, Montreal, QC, Canada

⁷École de santé publique de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁸Montreal Diabetes Research Center, Montreal, QC, Canada

⁹Endocrinology Division, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Corresponding author: Rémi Rabasa-Lhoret

Tweet:

Combining exercise announcement to the closed-loop system at mealtime with a 33% bolus reduction was the best strategy to mitigate hypoglycaemic risk during aerobic exercise taken 90 min after eating: #T1D #type1diabetes

Received: 14 April 2020 / Accepted: 15 June 2020

Abstract

Aims/hypothesis For individuals living with type 1 diabetes, closed-loop insulin delivery improves glycaemic control. Nonetheless, maintenance of glycaemic control during exercise while a prandial insulin bolus remains active is a challenge even to closed-loop systems. We investigated the effect of exercise announcement on the efficacy of a closed-loop system, to reduce hypoglycaemia during postprandial exercise.

Methods A single-blind randomised, crossover open-label trial was carried out to compare three strategies applied to a closed-loop system at mealtime in preparation for exercise taken 90 min after eating at a research testing center: (1) announced exercise to the closed-loop system (increases target glucose levels) in addition to a 33% reduction in meal bolus (A-RB); (2) announced exercise to the closed-loop system and a full meal bolus (A-FB); (3) unannounced exercise and a full meal bolus (U-FB). Participants performed 60 min of exercise at 60% $\dot{V}O_{2peak}$ 90 min after eating breakfast.

Results The trial was completed by 37 adults with type 1 diabetes, all using insulin pumps: mean \pm SD, 40.0 \pm 15.0 years of age, HbA_{1c} 57.1 \pm 10.8 mmol/mol (7.3 \pm 1.0%). Reported results were based on plasma glucose values. During exercise and the following 1 h recovery period, time spent in hypoglycaemia (<3.9 mmol/l; primary outcome) was reduced with A-RB (mean \pm SD; 2.0 \pm 6.2%) and A-FB (7.0 \pm 12.6%) vs U-FB (13.0 \pm 19.0%; p <0.0001 and p =0.005, respectively). During exercise, A-RB had the least drop in plasma glucose levels: A-RB -0.3 \pm 2.8 mmol/l, A-FB -2.6 \pm 2.9 mmol/l vs U-FB -2.4 \pm 2.7 mmol/l (p <0.0001 and p =0.5, respectively). Comparison of A-RB vs U-FB revealed a decrease in the time spent in target (3.9-10 mmol/l) by 12.7% (p =0.05) and an increase in the time spent in hyperglycaemia (>10 mmol/l) by 21% (p =0.001). No side effects were reported during the applied strategies.

Conclusions/interpretation Combining postprandial exercise announcement, which increases closed-loop system glucose target levels, with a 33% meal bolus reduction significantly reduced time spent in hypoglycaemia compared with the other two strategies, yet at the expense of more time spent in hyperglycaemia.

Trial registration ClinicalTrials.gov NCT0285530

Funding :JDRF (2-SRA-2016-210-A-N), the Canadian Institutes of Health Research (354024) and the Fondation J.-A. DeSève chair held by RR-L

Keywords Closed-loop insulin delivery, Hypoglycaemia, Postprandial exercise, Type 1 diabetes

Abbreviations

A-RB Announced exercise to closed-loop system with a 33% reduction in meal bolus

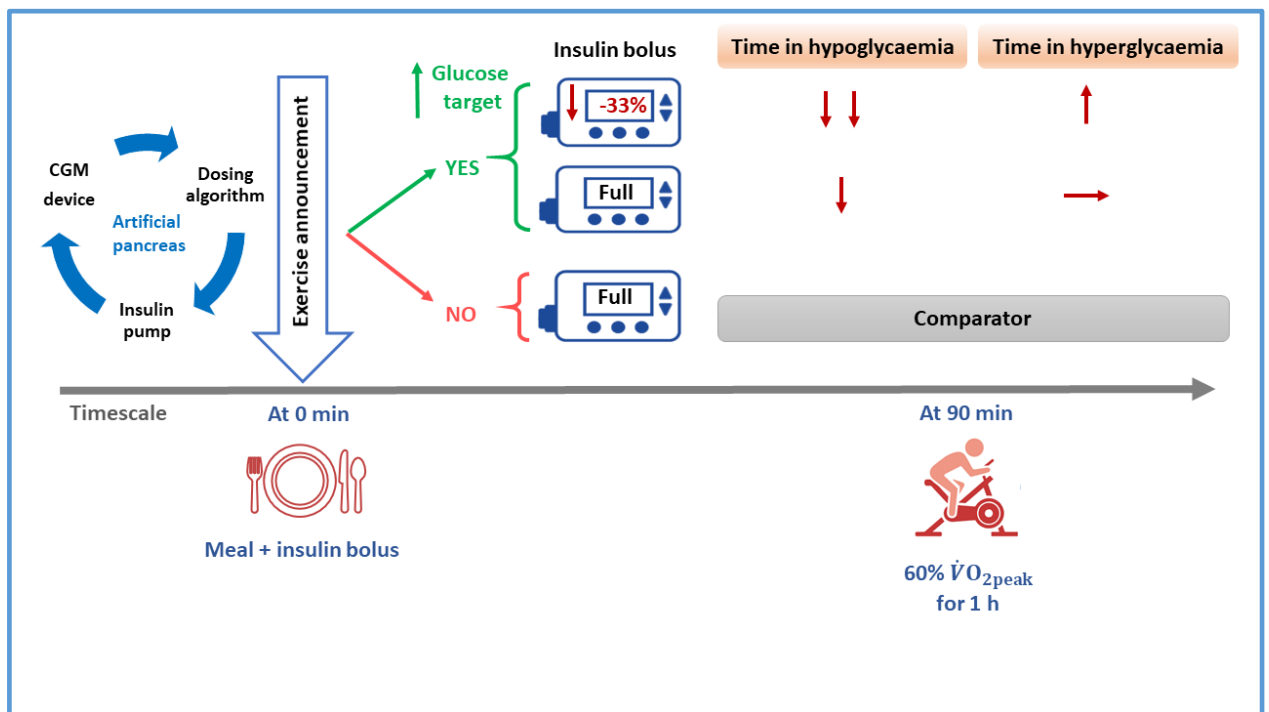
A-FB Announced exercise to closed-loop system with full meal bolus

CGM Continuous glucose monitoring

CSII Continuous subcutaneous insulin infusion

U-FB Unannounced exercise with full meal bolus

Graphical abstract



Research in context

What is already known about this subject?

- Glucose management during physical activity is problematic for individuals living with type 1 diabetes, even with current closed-loop systems
- Postprandial exercise taken 2-3 h after a meal is particularly challenging and is associated with a high risk of hypoglycaemia
- Certain strategies added to closed-loop systems have been effective when exercise is not taken near mealtimes, but studies are lacking for postprandial exercise

What is the key question?

- Would exercise announcement to the closed-loop system with or without insulin bolus reduction at mealtime reduce hypoglycaemia during postprandial exercise in type 1 diabetes?

What are the new findings?

- Hypoglycaemic risk during postprandial exercise was reduced to a greater extent with the strategy of exercise announcement at mealtime with a 33% reduction in meal bolus than with other treatment groups. This strategy, however, was associated with a higher percentage of time spent in hyperglycaemia

How might this impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Individuals who experience exercise-induced hypoglycaemia and wish to exercise soon after a meal would benefit most from announcing exercise to their closed-loop system and reducing their meal bolus by one-third

Introduction

Closed-loop insulin delivery (or artificial pancreas) is, to date, the most advanced and promising technology to improve glucose control and reduce the risk of hypoglycaemia in individuals living with type 1 diabetes [1]. Closed-loop systems combine continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), continuous glucose monitoring (CGM) and a dosing algorithm that dynamically controls the insulin infusion rate [2]. Closed-loop systems have demonstrated superior clinical efficacy (reduction in hyper- and hypoglycaemia) over conventional CSII therapy in most studies [3, 4]. Nevertheless, optimisation of closed-loop systems is challenging during exercise and meal consumption: both situations are associated with rapid changes in glucose levels and complex physiological effects [5–7].

During and after exercise, people with type 1 diabetes are unable to decrease their circulating plasma insulin levels in the setting of hypoglycaemia. This relative hyperinsulinaemia is exacerbated by increased insulin absorption from subcutaneous deposits that occurs in response to exercise [8]. Inappropriately elevated plasma insulin levels restrict hepatic glucose production, thus limiting counterregulatory responses to hypoglycaemia. At the same time, exercise enhances the rate of glucose disposal into skeletal muscle [9]. Therefore, physical activity is associated with a significant increase in hypoglycaemic risk in type 1 diabetes [9, 10]. Exercise is typically undertaken in a postprandial state (within 2 h of eating a meal) or later (in a post-absorptive state). Glucose management is particularly challenging during the postprandial state given the combined challenges of minimising the prandial glucose rise and mitigating the risk of exercise-induced hypoglycaemia from insulin given as a mealtime bolus [9, 11, 12].

When diabetic individuals who use CSII or multiple daily injections choose to exercise in the postprandial period, guidelines suggest a 25–75% reduction in the insulin bolus for the preceding meal [10, 11]. The degree of bolus reduction should be proportional to exercise length and intensity [11]. Those who use CSII may also choose to temporarily reduce their basal insulin infusion rate. Most available studies investigating this option have been conducted in the post-absorptive state rather than the postprandial state. Data suggest that basal insulin reduction needs to be implemented at least 40 min before exercise onset to significantly reduce circulating insulin levels given the pharmacokinetics of available

insulin formulations [13]. Zaharieva et al [14] even suggest that basal rate reduction needs to be applied 90 min before exercise, to improve glucose control and decrease hypoglycaemic risk during exercise.

In the context of closed-loop systems, most exercise trials have taken place in the post-absorptive state, and postprandial exercise has not been well studied. Most published closed-loop reports to date had hybrid closed-loop systems that required some intervention by the user. Research teams have attempted to alert a closed-loop system to physical activity by adding wearable sensors to detect exercise (e.g. heart rate, energy expenditure) [15–18] or by directly announcing the start of an exercise session [6] and/or adding glucagon, a counterregulatory hyperglycaemic hormone, to the closed-loop system [4]. By announcing or detecting exercise, the closed-loop system sets a higher glucose target for its algorithm, which reduces the basal insulin infusion rate [6, 19]. Nevertheless, even with closed-loop systems, detection or announcement at the beginning or during exercise may not be enough to prevent exercise-induced hypoglycaemic risk given current insulin pharmacokinetics. For example, using closed-loop insulin delivery for a post-absorptive exercise session, announcement 20 min before the start of exercise did not fully prevent hypoglycaemia, which still occurred in 23.5% of study participants [6]. It is expected that the hypoglycaemic risk would be exacerbated in the postprandial state.

To the best of our knowledge, clinical trials specifically designed to address and compare effective strategies for postprandial exercise using closed-loop systems have not been conducted. We could identify only two *in silico* studies that included postprandial exercise sessions taken 2 h after a meal. The first study found that reducing basal insulin delivery by 50% 90 min before exercise and by 30% during exercise was safe and effective (meal bolus was not modified) [20]. A more recent study suggested that the combination of carbohydrate consumption with closed-loop systems is an effective strategy to mitigate the risk of exercise-induced hypoglycaemia [21].

We therefore aimed to assess the efficacy of three strategies applied in the context of a single-hormone (insulin) closed-loop system, to prevent hypoglycaemia during postprandial moderate-intensity exercise. These strategies included exercise announcement

to the algorithm to increase its glucose target 90 min prior to exercise, with or without meal bolus reduction, in comparison with unannounced exercise.

Methods

Participants and study design We conducted a single-blind, randomised, three-way crossover study with a single-hormone (insulin) closed-loop system, to compare three strategies applied during postprandial exercise in adults with type 1 diabetes: (1) announced exercise to the closed-loop system and a 33% reduction in meal bolus (A-RB); (2) announced exercise to the closed-loop system and a full meal bolus (A-FB); (3) unannounced exercise and a full meal bolus (U-FB). Exercise announcement and meal bolus reduction were applied at breakfast time, 90 min before the start of the exercise session. The study was registered at ClinicalTrials.gov (registration no. NCT02855307) and was approved by the ethics committee of the Montreal Clinical Research Institute.

Inclusion criteria were a diagnosis of type 1 diabetes for at least 1 year, age ≥ 18 years, use of CSII for at least 3 months and $\text{HbA}_{1c} \leq 107.7$ mmol/mol ($\leq 12\%$). Exclusion criteria included advanced microvascular complications, a recent (< 3 months) acute macrovascular event, use of medication with effects on heart rate (e.g. β -blockers), abnormal blood panel and/or anaemia, ongoing or planned pregnancy, and a severe hypoglycaemic episode within 2 weeks of screening.

Randomisation and blinding Balanced randomisation was used to determine the order of the interventions (A-RB, A-FB or U-FB). A study coordinator conducted the randomisation and placed the results in sealed envelopes that were opened at the end of each admission visit. Participants were blinded to the sensor glucose readings and to the insulin infusion rates throughout the intervention visits.

Procedures During the admission visit, medical data, HbA_{1c} level, anthropometric variables and records of insulin therapy (basal and bolus doses) for the previous 3 days were collected. Physical fitness was assessed using a graded exercise test, adapted from Storer et al [22], on an ergocycle (ER 900; Ergoline, Germany) until voluntary exhaustion with power output increased by 10, 15 or 20 W/min. Expired gas samples were analysed

via a mixing chamber using a Moxus cardiorespiratory test station (AEI Technologies, USA). $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ corresponded to the highest 30 s mean value reached.

Participants were told to avoid moderate- to high-intensity exercise the day before the intervention. A glucose sensor (Dexcom G4 Platinum; Dexcom, USA) was inserted 24 h before each intervention and calibrated by the study participant according to the manufacturer's recommendation.

For the intervention visits, participants arrived at the testing centre at 06:30 h and stayed for 5 h and 30 min. Closed-loop control was started at 07:00 h and a standardised breakfast (65 g carbohydrates) was given at 08:00 h, with or without exercise announcement and with or without a reduction in meal bolus, according to the randomisation. The individual's usual insulin/carbohydrate ratio was used to calculate the breakfast insulin bolus. At 09:30 h, participants performed exercise for 60 min on an ergocycle at 60% of $\dot{V}O_{2\text{peak}}$. Exercise intensity (60% $\dot{V}O_{2\text{peak}}$) was monitored by indirect calorimetry (O_2 and CO_2) using a face mask.

Intravenous blood samples were collected every 15 min from 07:00 h to 09:30 h, every 10 min from 09:30 h to 10:30 h (exercise period) and every 15 min from 10:30 h to 12:00 h (recovery period). Blood samples were immediately processed to measure plasma glucose levels, using a YSI 2300 STAT Plus analyser (Yellow Springs, OH, USA), and were stored for subsequent measurement of insulin levels in duplicates using an immunoassay (Millipore, USA). At 11:30 h, participants were switched back to their usual CSII settings, were served a standardised meal (65 g carbohydrate) and discharged at 12:00 h. The three intervention visits were separated by a median of 7 days (IQR 7–14 days).

The closed-loop system was based on a model predictive control algorithm, as previously described [4, 6, 23]. Details may be found in the appendix of our previous study [4]. The artificial pancreas system was initialised using records of participants' previous 3 days of insulin therapy (total daily dose, carbohydrate/insulin ratios and basal rates) and body weight obtained at the screening visit. Participants' usual fast-acting insulin analogue was used. Exercise announcement to the algorithm increased the target glucose level from 6.0 mmol/l to 9.0 mmol/l, which was directly set back to 6.0 mmol/l at the end of exercise, as

previously described [6]. Real-time sensor readings were manually entered every 10 min into the dosing algorithm running on a laptop computer. Recommendations of insulin delivery were then generated by the algorithm and applied manually through the infusion pump.

Hypoglycaemic events, necessitating glucose consumption for correction, were defined as plasma glucose <3.3 mmol/l with symptoms or <3.0 mmol/l irrespective of symptoms, as in our previous closed-loop studies [4, 6, 24]. For correction, 50 ml 20% dextrose was infused intravenously (instead of oral glucose) because of the use of facial masks for gas exchange sampling to quantify exercise intensity. Hypoglycaemia correction was repeated every 15 min until glucose levels reached 4.0 mmol/l.

Outcomes and statistical analysis The primary outcome was the time spent with plasma glucose levels in the hypoglycaemic range (<3.9 mmol/l) during exercise and the following 1 h recovery period. Secondary outcomes were: (1) decrease in plasma glucose levels during exercise; (2) number of participants experiencing at least one exercise-induced hypoglycaemic event requiring treatment; (3) total number of exercise-induced hypoglycaemic events; (4) during the exercise period only, the percentage of time spent with plasma glucose levels <3.9 mmol/l, <3.3 mmol/l, 3.9 – 7.8 mmol/l, 3.9 – 10 mmol/l, >10 mmol/l and >13.9 mmol/l, and mean plasma glucose at the start of exercise, plasma insulin concentration and insulin delivery rate, and SD and CV of glucose values. These glucose ranges were chosen in accordance with the recommendations of the consensus about outcome measures reported in artificial pancreas studies [25].

The main comparisons were made between unannounced exercise and each of the two announced strategies separately. The sample size calculation for the primary outcome was estimated by assuming a mean percentage of time spent with glucose levels <3.9 mmol/l of 6.84% (SD 8.35%) from a previous closed-loop study [6]. A sample size of 37 participants was needed to provide 80% power to detect a reduction of at least 5% in the primary outcome (Cohen's medium effect size around 0.6) with announced strategies compared with the unannounced strategy.

Continuous variables were presented as mean \pm SD; medians with IQR (25th-75th percentile) were additionally reported when dealing with skewed data. Categorical

variables were presented as frequencies and percentages. A multivariate linear mixed-effects model was used to compare continuous outcomes between different strategies, with strategy sequence, period and strategy type (fixed effect), and participant nested within sequence (random effect), entered as covariates. The effect of study strategies on the categorical outcomes was assessed using a random-effects generalised linear mixed model with logit link function for binary outcomes and log link function (assuming a Poisson distribution) for count outcomes. A bootstrap resampling method with no replacement using 500 samples was used to estimate the 95% confidence intervals and *p* values, thus testing the model's parameters. Using this approach, there was no need to check for distributional assumptions such as normality. Two-tailed *p* values <0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute, USA). All data were included in the analysis and no data imputation (last observation carried forward) or exclusion was performed after hypoglycaemic events.

Public and patient involvement No members of the public or patients were involved in the design, conduct or interpretation of the study.

Results

Between September 2016 and November 2018, adults living with type 1 diabetes were enrolled at the Montreal Clinical Research Institute. In total, 39 adults with type 1 diabetes using CSII were recruited of whom 37 (20 women) completed the study. Two participants dropped out: one because of scheduling problems and one because of a knee injury not related to the study. The baseline characteristics of the participants are summarised in Table 1.

During exercise and the following 1 h recovery period, the mean time spent in hypoglycaemia (<3.9 mmol/l) was lower during the exercise announcement strategies (A-RB 2.0±6.2% and A-FB 7.0±12.6%) compared with the unannounced strategy (U-FB 13.0±19.0%) (*p*<0.0001 and *p*=0.005, respectively) (Table 2, Fig. 1). The comparison between the two announced exercise strategies yielded a *p* value of 0.06. Time spent in hyperglycaemia (>10 mmol/l) for the A-RB strategy was increased by 24.6% in comparison with the A-FB strategy (*p*=0.0001), and by 21.0% in comparison with the U-FB strategy

($p=0.001$) (Table 2). Time spent in target (3.9-10 mmol/l) was decreased by 12.7% during A-RB in comparison with U-FB ($p=0.05$) (Table 2).

Exercise announcement reduced the proportion of participants who experienced at least one hypoglycaemic event during exercise requiring treatment to 5.4% with A-RB, 10.8% with A-FB vs 16.2% with U-FB. A similar trend was seen in the following 1 h recovery period (Table 2). During exercise, none of the participants required repeated correction of hypoglycaemia with the A-RB strategy, while one participant during the A-FB and two participants during the U-FB strategies received repeated correction.

Participants began the exercise session with a higher mean plasma glucose for the A-RB strategy (12.8 ± 2.9 mmol/l) compared with both the A-FB strategy (11.4 ± 3.3 mmol/l; $p=0.009$) and the U-FB strategy (11.4 ± 3.8 mmol/l; $p=0.008$). Over the whole exercise period, mean plasma glucose was higher for the A-RB strategy in comparison with the A-FB ($p=0.01$) and U-FB strategies ($p=0.001$) (Table 2). The mean decrease in plasma glucose (glucose level at the end of exercise minus glucose level at the beginning of exercise) was lower with the A-RB strategy (-0.3 ± 2.8 mmol/l) compared with the A-FB (-2.6 ± 2.9 mmol/l; $p<0.0001$) and U-FB (-2.4 ± 2.7 mmol/l; $p<0.0001$) strategies.

When exercise was announced to the closed-loop system, plasma insulin concentrations over the whole exercise period were lower (median, IQR) for the A-RB (157.2, 104.1-206.9 pmol/l) and A-FB (179.1, 128.6-251.7 pmol/l) strategies than for the U-FB strategy (193.3, 136.5-256.2 pmol/l; $p=0.0008$ and $p=0.09$, respectively). Differences in the rate of insulin delivery among the strategies during the exercise period did not reach statistical significance (Table 2). The electronic supplementary material (ESM Table 1) shows CGM-based outcomes of percentages of time spent at different glucose levels and thresholds. ESM fig.1 can be consulted for individual plasma glucose curves superimposed for the three strategies (one graph for each of the 37 participants).

Discussion

We conducted the first closed-loop system trial that directly compared announced with unannounced strategies to reduce hypoglycaemic risk during postprandial exercise in individuals with type 1 diabetes. Our findings suggest that the A-RB strategy reduced

hypoglycaemic risk compared with the A-FB and U-FB strategies, albeit with increased time spent in hyperglycaemia.

Previous studies that compared CSII with closed-loop systems during exercise have shown that closed loop was associated with an increase in the time spent in range and a decrease in the number of hypoglycaemic events [3, 19, 24, 26–28]. However, none of these studies have challenged closed-loop systems with exercise taken in the postprandial state. Postprandial exercise combines multiple challenges for a closed-loop system [9, 29, 30]: the difficulty to control postprandial glucose excursions [12, 30] and the inability to reduce circulating insulin levels secondary to insulin meal bolus during exercise-induced hypoglycaemia.

Thus, this closed-loop study investigated strategies to achieve adequate plasma insulin levels for postprandial exercise by taking into account the basal infusion rate and the meal bolus. Basal insulin rate adjustment in a closed-loop system was made by setting higher glucose targets. Accumulating data in CSII suggest that the basal insulin rate needs to be reduced about 90 min before exercise. This strategy would allow enough time for plasma insulin levels to drop by the time of exercise start given the pharmacokinetics of currently used insulins [11, 13, 14, 17, 20, 31]. Bolus reduction obviously has to be done at the time of meal consumption. A 50% reduction in meal bolus was recommended for moderate-intensity, continuous exercise [10–12]. This 50% recommendation was nonetheless based on a study arm that did not include a change in basal insulin rate infusion [11]. In a closed-loop system setting that dynamically adjusts the insulin infusion rate, we assumed that a lower reduction in meal bolus would be sufficient and thus tested a reduction by one-third (33%) instead of one-half (50%).

The effect of these insulin adjustments in the announced strategies (A-RB and A-FB) may be observed in their corresponding glucose profiles, plasma insulin levels and rate of hypoglycaemic events. Exercise announcement resulted in higher mean glucose levels during the exercise session in comparison with the unannounced approach (Table 2, Fig. 2). However, glucose levels at the beginning of exercise, i.e. 90 min after the meal bolus, were only higher with the A-RB strategy and therefore appear to be mainly influenced by the bolus reduction. This is expected, as rapid insulin analogues peak at around 90 min.

The insulin adjustments were reflected in the plasma insulin values (Fig. 3) of the different strategies. Previous studies of post-absorptive exercise and insulin adjustments have shown a modest exercise-related increase in circulating insulin, followed by a decline throughout the exercise session [31, 32]. In the current study, during the U-FB strategy, insulin concentration increased over the whole exercise period without any observed decline. This was due to the active meal insulin bolus and to higher insulin infusion rates in the U-FB arm. On the other hand, the lowest plasma insulin levels were seen with the A-RB strategy, and middle values with the A-FB strategy. Interestingly, some increases in plasma insulin concentrations towards the last 20 min in the A-RB strategy were observed, reflecting a closed-loop algorithm response to increased glucose values with this strategy. These observations will help to improve the design of the algorithms of closed-loop systems in relation to physical activity.

As a result of changes in plasma insulin levels, time spent in hypoglycaemia and the number of events requiring treatment for hypoglycaemia (using 50 ml 20% dextrose i.v. or carbohydrate intake) were minimised in A-RB and improved in A-FB in comparison with U-FB (control closed-loop arm). Our results highlight the limitations of available closed-loop systems using current CGM and CSII methods given the slow pharmacokinetics of insulin and the lag time of CGM readings when blood glucose declines rapidly during exercise [9, 33, 34]. A physiological lag time is needed to equilibrate glucose between the blood and the interstitial fluid compartments. If left without interference, adjustments of insulin infusion rates by the closed-loop algorithm based on changing CGM readings during exercise, as is the case with the U-FB strategy, carried higher risks of hypoglycaemia. CGM accuracy is key for optimal closed-loop algorithm operation; unfortunately, exercise is generally associated with glucose overestimation by CGM devices [34]. Such overestimation may lead to higher insulin infusion; even the A-RB strategy did not fully eliminate hypoglycaemic risk but significantly reduced it. Future CGM algorithms should reduce this overestimation by increasing sampling rates and adjusting readings according to trends in glucose changes or other techniques of glucose sensing than glucose oxidase [35]

Our results for the U-FB strategy agree with those of other studies that used exercise detection methods that proved to be insufficient to completely prevent hypoglycaemia

during aerobic exercise [17]. The addition of carbohydrate snacks before or during exercise may be considered but can cause rebound hyperglycaemia. Diabetic individuals may also find it challenging to maintain or lose weight if frequently adding extra calories to their daily intake. There is insufficient data to guide the amount or timing of such snacks in the setting of postprandial exercise during closed-loop control.

During the A-RB strategy, a higher time in hyperglycaemia was noted in comparison with the full bolus strategies. Until further progress in insulin formulations and CGM technology is achieved, this mild hyperglycaemia during exercise may be an acceptable trade-off given the existing limitations of closed-loop components and the complexity of exercise-induced pathophysiological changes in type 1 diabetes. Other potential solutions could include testing a lower bolus reduction and/or faster acting new insulins and/or self-learning algorithms, because hypoglycaemic risk differs widely from one diabetic individual to another.

Multi-hormonal closed-loop systems with the addition of pramlintide and/or glucagon would be interesting options to investigate for postprandial exercise. Pramlintide is an analogue of amylin that is co-secreted with insulin to delay gastric emptying and prevent postprandial hyperglycaemia but is deficient in type 1 diabetes. Pramlintide has been shown to improve postprandial glucose control in dual-hormone closed-loop systems, but its efficacy has not been assessed during postprandial exercise [36, 37]. The beneficial effect of glucagon addition to closed-loop systems was shown during physical activity but has been mainly tested in post-absorptive exercise [6]. Both of these hormones might have a role in fine-tuning the balance between hyper- and hypoglycaemia in postprandial exercise.

The study had some limitations. It was conducted in a controlled setting with one testing per strategy; therefore, confirming the validity of the proposed approaches should be replicated in outpatient trials and during several exercise sessions. The closed-loop control was applied an hour before each intervention; one could argue that longer closed-loop use (≥ 24 h) might have brought participants to better control prior to the exercise intervention, but this would have made the study very burdensome to the participants (staying in the testing centre for a long time with an overnight stay). It is noteworthy that the participants were all using CSII and were relatively well controlled, with a mean HbA_{1c} that was close

to the recommended target (56 mmol/mol; 7.3%). Intravenous glucose was used to correct hypoglycaemic events because the use of a face mask might not reflect the use of oral glucose in real-life settings. The lowest recommended dose for hypoglycaemia correction is 15 g using oral glucose and 10 g using i.v. dextrose [38]; hence, we chose the latter in our study. The type of exercise and its duration, intensity and timing are all factors that significantly influence blood glucose, so the proposed strategies of this study and other approaches would need to be tested in other exercise settings. Nevertheless, we started by testing a frequently chosen type of exercise (continuous exercise at moderate intensity) in type 1 diabetes and we picked convenient timing for most individuals (around 90 min would be needed on average to avoid exercising on a full stomach, and/or to reach a sports facility). The proposed strategy (A-RB) should be tested in multiple situations to ensure its applicability. On the other hand, the main strength of our trial is that it explored a clinical need under controlled conditions with a large number of participants and comparison of three scenarios.

In conclusion, in the context of moderate-intensity, continuous postprandial exercise undertaken 90 min after a meal, A-RB was superior in reducing the time spent in hypoglycaemia compared with the two other strategies. This approach was, however, associated with some increase in the time spent in hyperglycaemia during the exercise session. In the future, we plan to test whether the amount of reduction in meal bolus should be guided by the pre-meal blood glucose level, to mitigate the increased hyperglycaemia seen in our study. Future more advanced algorithms and/or multi-hormonal approaches could also be required to achieve the goal of preventing hypoglycaemia without inducing transient hyperglycaemia.

Acknowledgements We are thankful to all the participants who dedicated their time and effort to complete this study. We would like to thank A. Haidar (McGill University, Montreal, QC, Canada) for the algorithm conception and his contribution to the study. We would like to equally acknowledge the contributions of the diabetes nurses at Montreal Clinical Research Institute. We thank D. Mignault (Montreal Clinical Research Institute, Montreal, QC, Canada) for insulin dosages. We also thank K. Potter (Alberta Children's Hospital, Calgary, AB, Canada) for revising the English.

Funding ST is supported by a fellowship grant from the Société Francophone du Diabète and the Fondation pour la Recherche Médicale. NT is the recipient of a scholarship of scholarships from the Canadian Institutes of Health Research and Fonds de Recherche Santé Québec.

This study was supported by funds from the JDRF (2-SRA-2016-210-A-N), the Canadian Institutes of Health Research (354024) and the Fondation J.-A. DeSève chair held by RR-L.

Disclosure Statements

RRL has received research grants from the Canadian Diabetes Association, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Cystic Fibrosis Canada, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has been a consultant or member of advisory panels of Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. He has received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has received in kind contributions related to closed-loop technology from Animas, Medtronic, and Roche. He also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi. He holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. RRL, LL and VM received purchase fees from Eli Lilly in relation with closed-loop technology. LL received consulting fees from Lilly and Dexcom, and received (to institution) research funding from Merck, Astra-zeneca and Sanofi. The remaining authors declare that there are no relationships or activities that might bias, or be perceived to bias, their work.

Contribution statement 1) RR-L, LL, VM and ML contributed to the conception and design of the study. ST, IB and CS coordinated the study and acquired the data. ST, NT and AS analysed the data. NT, ST and RR-L interpreted the data. 2) ST and NT drafted the manuscript. ST, NT, LL,CS, IB, VM, AS, ML, RR-L critically revised the manuscript for important intellectual content. 3) All authors approved the final version of this manuscript.

Data availability: The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Taleb N, Tagougui S, Rabasa-Lhoret R (2019) Single-hormone artificial pancreas use in diabetes: clinical efficacy and remaining challenges. *Diabetes Spectr* 32(3):205–208. <https://doi.org/10.2337/ds18-0094>
2. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF (2006) Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 55(12):3344–3350. <https://doi.org/10.2337/db06-0419>
3. Breton MD, Cheriavvsky DR, Forlenza GP, et al (2017) Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: the artificial pancreas ski study. *Diabetes Care* 40(12):1644–1650. <https://doi.org/10.2337/dc17-0883>
4. Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, et al (2015) 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* 3(8):595–604. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00141-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00141-2)
5. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC (2017) The effects of basal insulin suspension at the start of exercise on blood glucose levels during continuous versus circuit-based exercise in individuals with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 19(6):370–378. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0010>
6. Taleb N, Emami A, Suppère C, et al (2016) 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. *Diabetologia* 59(12):2561–2571. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4107-0>
7. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, et al (2016) Mitigating reductions in glucose during exercise on closed-loop insulin delivery: the ex-snacks study. *Diabetes Technol Ther* 18(12):794–799. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0311>
8. Frank S, Jbaily A, Hinshaw L, Basu R, Basu A, Szeri AJ (2018) Modeling the acute effects of exercise on insulin kinetics in type 1 diabetes. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 45(6):829–845. <https://doi.org/10.1007/s10928-018-9611-z>

9. Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R (2019) The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in patients type 1 diabetes. *Front Endocrinol* 9:818. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00818>
10. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al (2017) Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):377–390. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1)
11. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL (2001) 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* 24(4):625–630
12. Gingras V, Bonato L, Messier V, et al (2018) Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: a randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab* 20(11):2695–2699. <https://doi.org/10.1111/dom.13445>
13. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, et al (2019) Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover trial. *Diabetes Metab* 45(3):294-300. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.08.002>
14. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC (2019) Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 42(5):824-831. <https://doi.org/10.2337/dc18-2204>
15. Turksoy K, Monforti C, Park M, Griffith G, Quinn L, Cinar A (2017) Use of wearable sensors and biometric variables in an artificial pancreas system. *Sensors (Basel)* 17(3):532. <https://doi.org/10.3390/s17030532>
16. Turksoy K, Hajizadeh I, Hobbs N, et al (2018) Multivariable artificial pancreas for various exercise types and intensities. *Diabetes Technol Ther* 20(10):662–671. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0072>
17. Jacobs PG, Resalat N, El Youssef J, et al (2015) Incorporating an exercise detection, grading, and hormone dosing algorithm into the artificial pancreas using accelerometry and heart rate. *J Diabetes Sci Technol* 9(6):1175–1184. <https://doi.org/10.1177/1932296815609371>

18. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, et al (2018) Randomized outpatient trial of single- and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes Care* 41(7):1471–1477. <https://doi.org/10.2337/dc18-0228>
19. Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, et al (2016) Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Obes Metab* 18(11):1110–1119. <https://doi.org/10.1111/dom.12707>
20. Schiavon M, Dalla Man C, Kudva YC, Basu A, Cobelli C (2013) In silico optimization of basal insulin infusion rate during exercise: implication for artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol* 7(6):1461–1469. <https://doi.org/10.1177/193229681300700606>
21. Bertachi A, Beneyto A, Ramkissoon CM, Vehí J (2018) Assessment of mitigation methods to reduce the risk of hypoglycemia for announced exercise in a uni-hormonal artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther* 20(4):285–295. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0392>
22. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ (1990) Accurate prediction of $\dot{V}O_{2max}$ in cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 22(5):704–712
23. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, et al (2016) Single- and dual-hormone artificial pancreas for overnight glucose control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 101(1):214–223. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3003>
24. Haidar A, Legault L, Dallaire M, et al (2013) Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ* 185(4):297–305. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121265>
25. Maahs DM, Buckingham BA, Castle JR, et al (2016) Outcome measures for artificial pancreas clinical trials: a consensus report. *Diabetes Care* 39(7):1175–1179. <https://doi.org/10.2337/dc15-2716>
26. Huyett LM, Ly TT, Forlenza GP, et al (2017) Outpatient closed-loop control with unannounced moderate exercise in adolescents using zone model predictive control. *Diabetes Technol Ther* 19(6):331–339. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0399>
27. Pinsker JE, Laguna Sanz AJ, Lee JB, et al (2018) Evaluation of an artificial pancreas with enhanced model predictive control and a glucose prediction trust index with

- unannounced exercise. *Diabetes Technol Ther* 20(7):455–464. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0031>
28. Dovic K, Macedoni M, Bratina N, et al (2017) Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 60(11):2157–2167. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4395-z>
 29. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen É, Raffray M, Rabasa-Lhoret R (2019) Artificial pancreas systems and physical activity in patients with type 1 diabetes: challenges, adopted approaches, and future perspectives. *J Diabetes Sci Technol* 13(6):1077–1090. <https://doi.org/10.1177/1932296819869310>
 30. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R (2018) The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 20(2):245–256. <https://doi.org/10.1111/dom.13052>
 31. Franc S, Daoudi A, Pochat A, et al (2015) Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab* 17(12):1150–1157. <https://doi.org/10.1111/dom.12552>
 32. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, et al (2016) Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 59(8):1636–1644. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3981-9>
 33. Moser O, Mader JK, Tschakert G, et al (2016) Accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) during continuous and high-intensity interval exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutrients* 8(8):489. <https://doi.org/10.3390/nu8080489>
 34. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, et al (2019) Changes in accuracy of continuous glucose monitoring using Dexcom G4 Platinum over the course of moderate intensity aerobic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21(6):364–369. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0400>
 35. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A (2019) Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: a review of technologies and applications. *Diabetes Metab J* 43(4):383–397. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>

36. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, et al (2020) A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 43(3):597–606. <https://doi.org/10.2337/dc19-1922>
37. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, et al (2016) Mitigating meal-related glycemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery: the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liraglutide. *Diabetes Care* 39(7):1127–1134. <https://doi.org/10.2337/dc16-0089>
38. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Houlden RL (2018) Introduction. *Can J Diabetes* 42 Suppl 1:S1–S5. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.001>

Table 1 Baseline characteristics of the 37 study participants (17 men and 20 women)

Characteristic	Mean±SD	Range (min–max)
Age, years	40.0±15.0	18.0–71.0
BMI, kg/m ²	25.3±3.5	18.6–33.4
$\dot{V}O_{2peak}$, ml kg ⁻¹ min ⁻¹	32.0±8.1	18.8–50.2
HbA _{1c} , mmol/mol [%]	57.1±10.8 [7.3±1.0]	42.2–75.1 [5.4–9.6]
Diabetes duration, years	22.9±14.2	4.0–55.0
Total daily insulin dose, U/kg	0.6±0.2	0.2–0.9

Table 2 Summary and comparison of study outcomes for the three interventions

Outcome	A-RB	A-FB	U-FB	<i>p</i> value (A-RB vs U- FB)	<i>p</i> value (A-FB vs U- FB)	<i>p</i> value (A-RB vs A- FB)
Primary outcome (beginning of exercise to 1 h after end of exercise)						
Time spent at PG <3.9 mmol/l, %				<0.0001	0.005	0.06
Mean (SD)	2.0 (6.2)	7.0 (12.6)	13.0 (19.0)			
Median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–7.4)	0 (0–26.4)			
Secondary outcomes (during exercise)						
Time spent at PG, %						
3.9-7.8 mmol/l	25.1 (27.4)	40.3 (30.2)	36.1 (26.3)	0.09	0.29	0.006
3.9-10 mmol/l	36.5 (33.5)	59.0 (0.3)	49.2 (31.5)	0.05	0.20	0.0008
<3.9 mmol/l				0.0001	0.002	0.35
Mean (SD)	1.6 (6.1)	4.8 (10.6)	12.9 (22.3)			
Median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–19.7)			
<3.3 mmol/l				0.001	0.009	0.53
Mean (SD)	0.5 (3.2)	4.8 (10.6)	5.4 (12.1)			
Median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–6.6)			
>10 mmol/l	55.6 (34.9)	31.0 (30.2)	34.6 (34.0)	0.001	0.449	0.0001
>13.9 mmol/l				0.03	0.871	0.02
Mean (SD)	16.8 (26.9)	7.4 (19.7)	7.7 (17.3)			

Median (IQR)	0 (0–31.1)	0 (0–0)	0 (0–0)			
>16.7 mmol/l				0.07	0.10	0.03
Mean (SD)	3.1 (10.3)	3.3 (12.2)	2.6 (8.6)			
Median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)			
PG at exercise start, mmol/l	12.8 (2.9)	11.4 (3.3)	11.4 (3.8)	0.008	0.90	0.009
ΔPG, mmol/l	-0.3 (2.8)	-2.6 (2.9)	-2.4 (2.7)	<0.0001	0.50	<0.0001
Mean PG, mmol/l	10.3 (2.9)	8.6(2.7)	8.4 (3.1)	0.001	0.40	0.01
Mean SD of PG (SD)	1.9 (0.8)	1.9 (0.9)	2.0 (0.9)	0.52	0.76	0.75
Mean CV of PG, %	19.4 (9.1)	23.1 (11.0)	24.9 (11.1)	0.023	0.49	0.11
Plasma insulin concentration, pmol/l	157.2 (104.1–206.9)	179.1 (128.6–251.7)	193.3 (136.5–256.2)	0.0008	0.09	0.03
Insulin delivery rate, U/h	0.8 (0.6–1.0)	0.8 (0.5–1.1)	0.9 (0.6–1.2)	0.60	0.10	0.20
Summary of hypoglycaemic events						
Participants with at least one hypoglycaemic event, <i>n</i> (%)						
During exercise	2 (5.4)	4 (10.8)	6 (16.2)			
During recovery	0 (0)	3 (8.1)	2 (5.4)			
No. of hypoglycaemic events necessitating correction, <i>n</i>						
During exercise	2	5	7			
During recovery	0	3	2			

Data are expressed as *n* or mean (SD); median (IQR) are added on second line when data are not normally distributed

PG, plasma glucose; ΔPG, decrease in plasma glucose level at the end of exercise compared with pre-exercise level

Fig. 1 Individual data points for the study primary outcome of time spent in hypoglycaemia

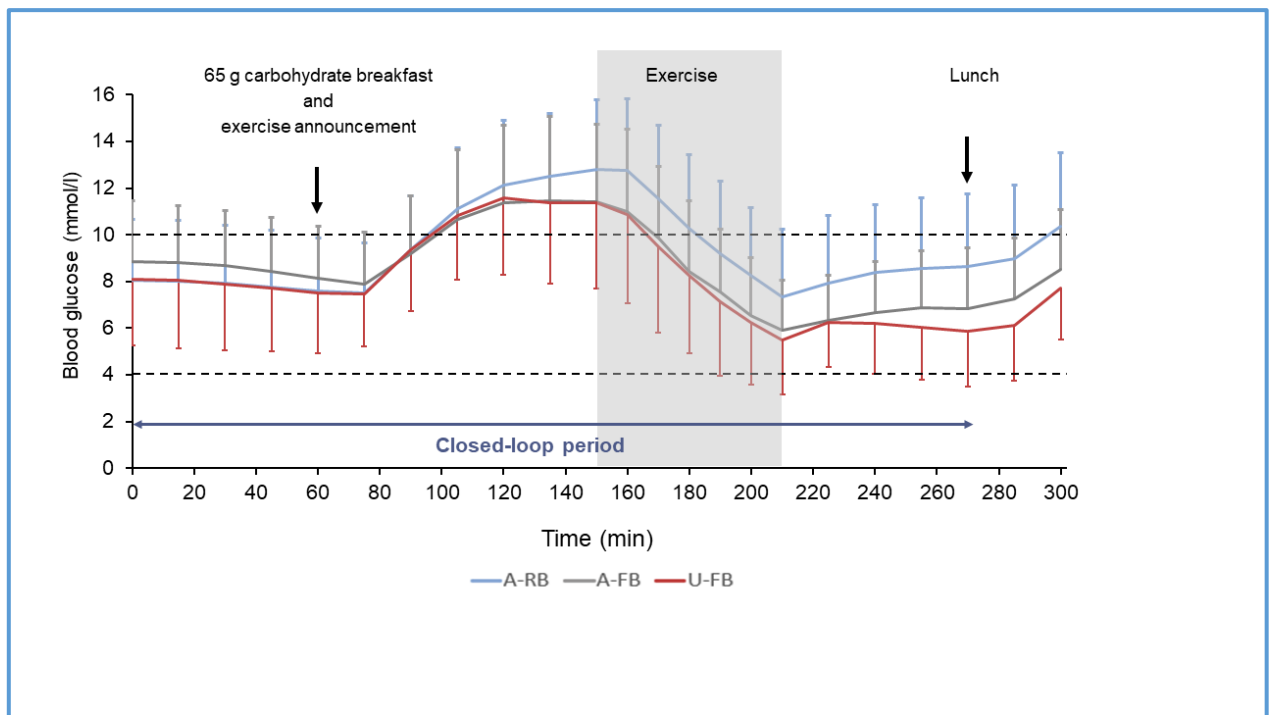


Fig. 2 Plasma glucose concentrations over the course of the three interventions. Shaded area corresponds to the exercise session. Data are expressed as mean (SD)

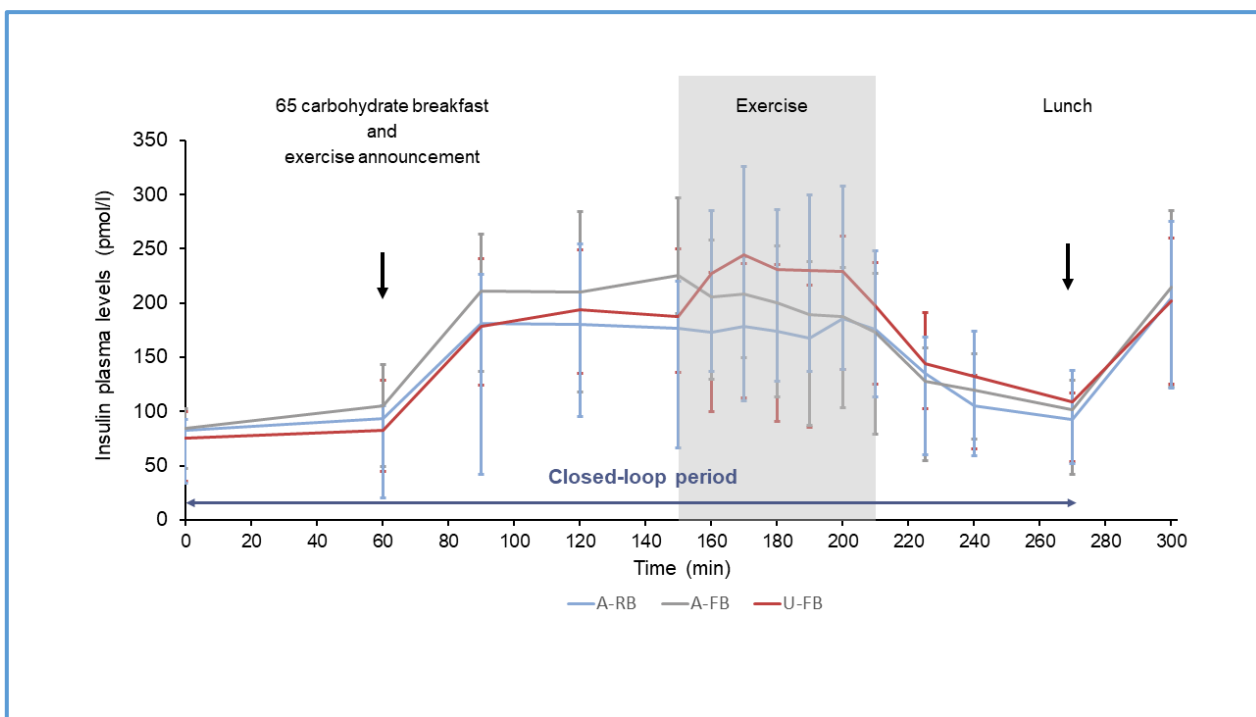
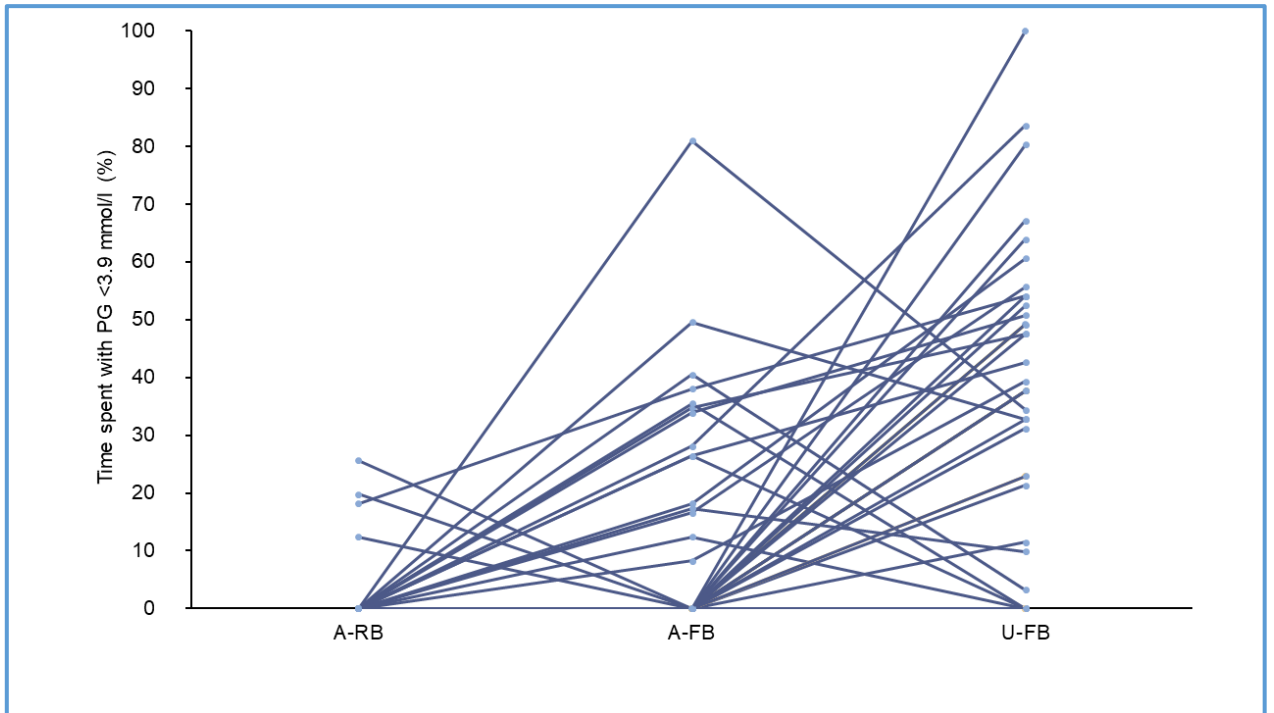


Fig. 3 Plasma insulin concentrations over the course of the three interventions. Shaded area corresponds to the exercise session. Data are expressed as median (IQR)



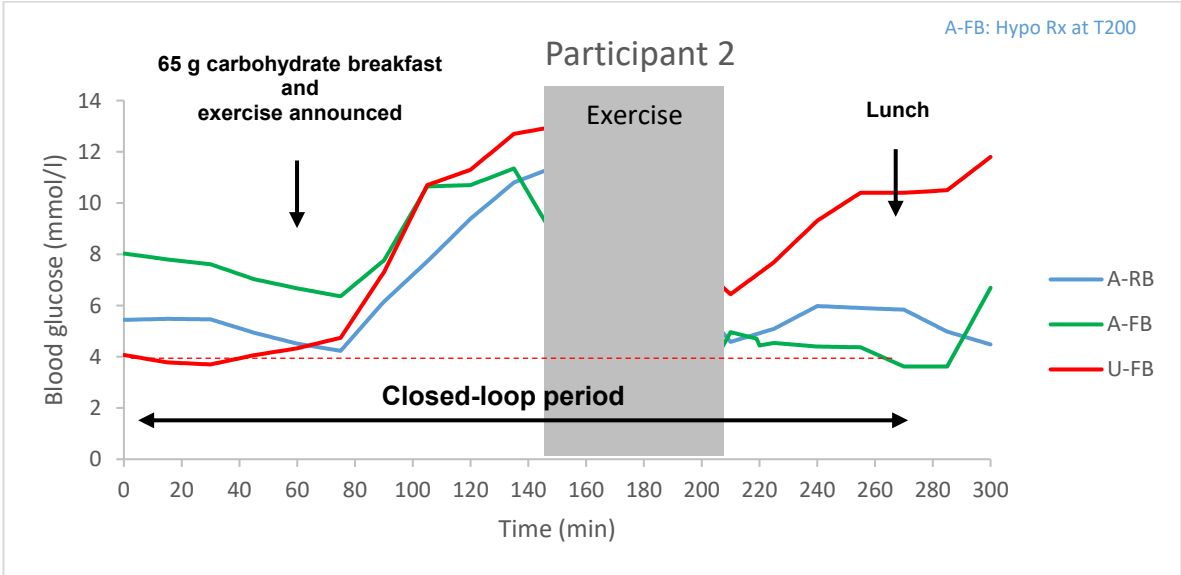
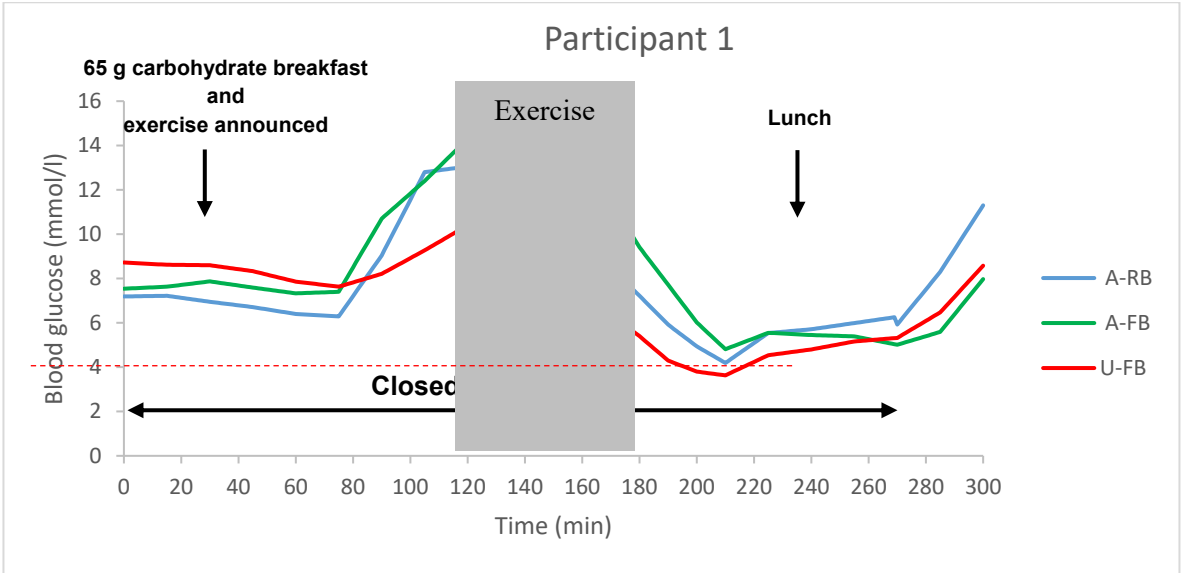
Supplementary material

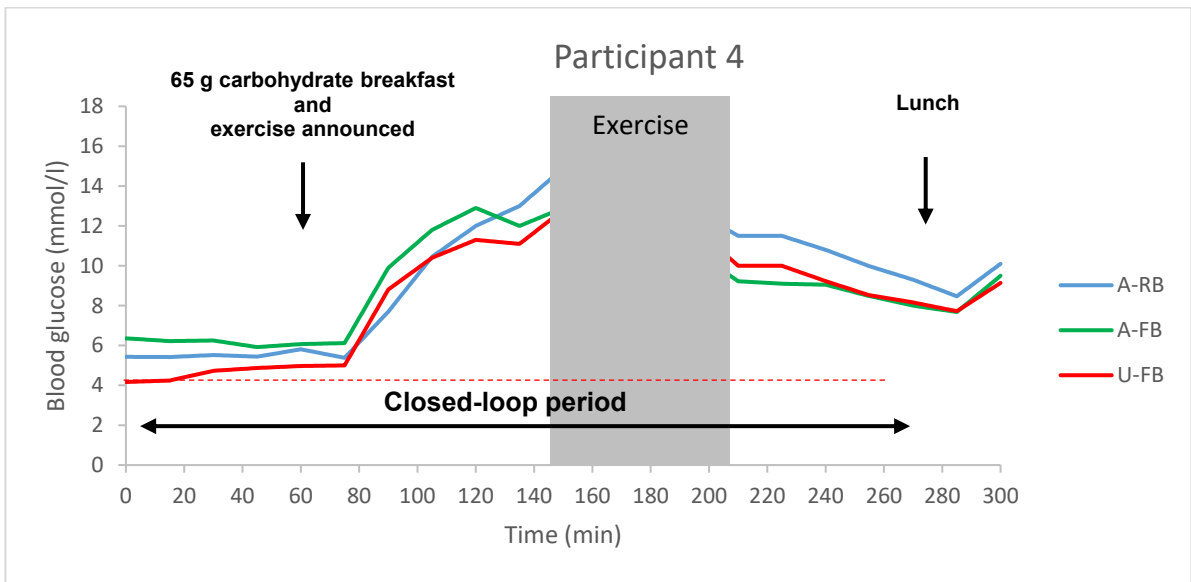
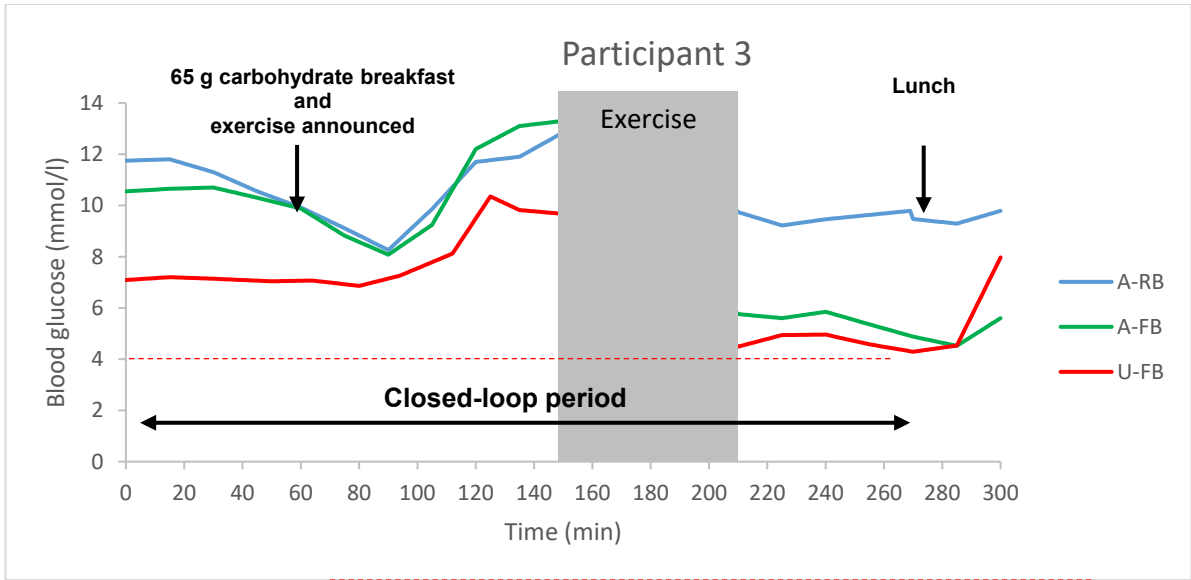
ESM Table 1 . Summary and comparison of study outcome for the three interventions based on sensor value

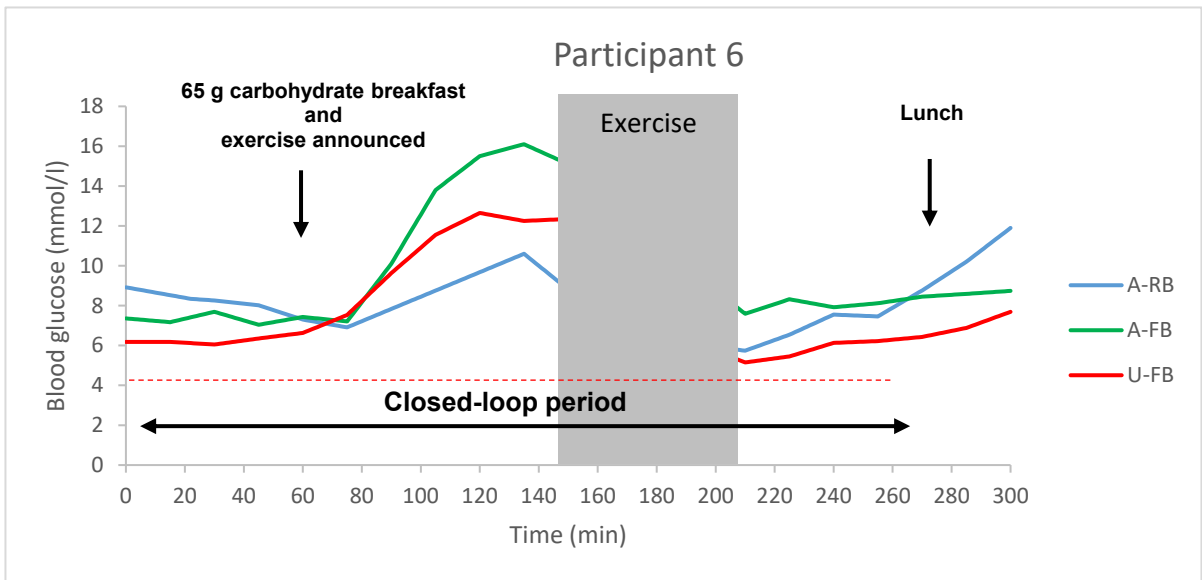
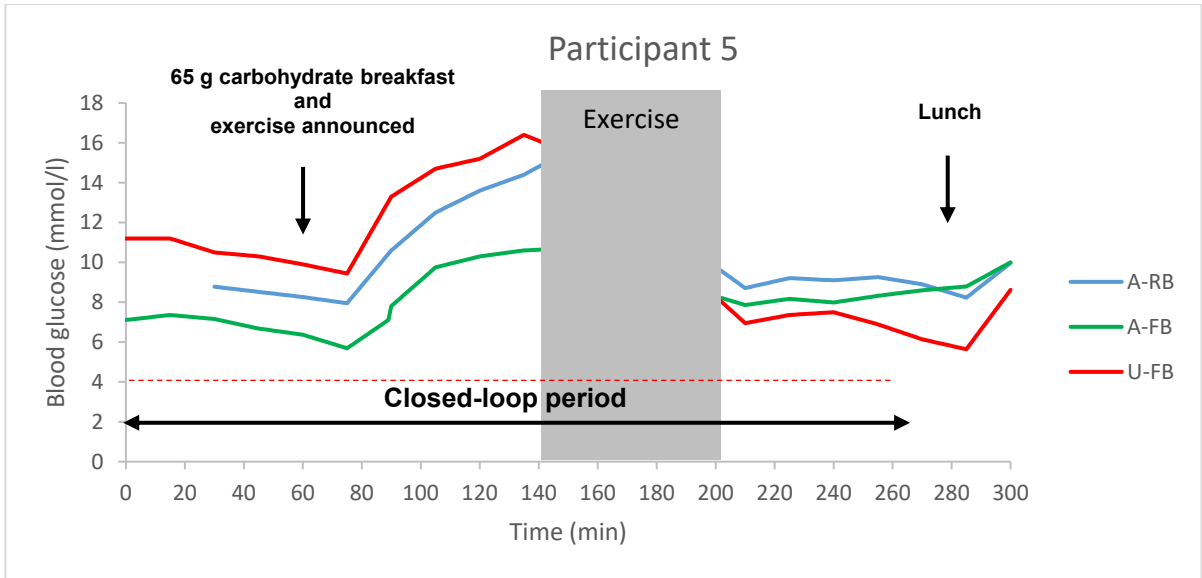
Outcomes	Announced & Reduced Bolus	Announced & Full Bolus	Unannounced	P (A-RB Vs U- FB)	P (A-FB Vs U- FB)	P (A-RB Vs A-FB)
Primary outcome (from the beginning of exercise until 1-h after the end of exercise)						
Time spent at PG Below 3.9 mmol/L (%)				0.001	0.08	0.02
Mean (SD)	0.3 (17.0)	5.0 (12.0)	9.0 (15.0)			
Median (IQR)	0 (0– 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)			
Secondary outcomes (during exercise session)						
Time spent at PG (%)						
3.9 -7.8 mmol/L	11.2 (17.3)	23.9 (25.1)	22.2 (23.4)	0.02	0.769	0.001
3.9 -10mmol/L	25.7 (30.6)	46.3 (30.7)	42.4 (31.1)	0.01	0.58	0.003
Below 3.9 mmol/L				0.01	0.17	0.14
Mean (SD)	0.0 (0.0)	1.9 (7.7)	5.2 (12.5)			
Median (IQR)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)			
Below 3.3 mmol/L				0.16	0.85	0.32
Mean (SD)	0.0 (0.0)	0.8 (5.0)	1.0 (4.0)			
Median (IQR)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)			
Above 10 mmol/L	74.2 (28.6)	51.7 (32.3)	52.3 (35.9)	0.004	0.93	0.002
Above 13.9 mmol/L				0.02	0.73	0.01
Mean (SD)	36.2 (35.2)	16.8 (28.9)	19.1 (29.1)			
Median (IQR)	30.7 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)			
Above 16.7mmol/L				1.0	0.90	0.89

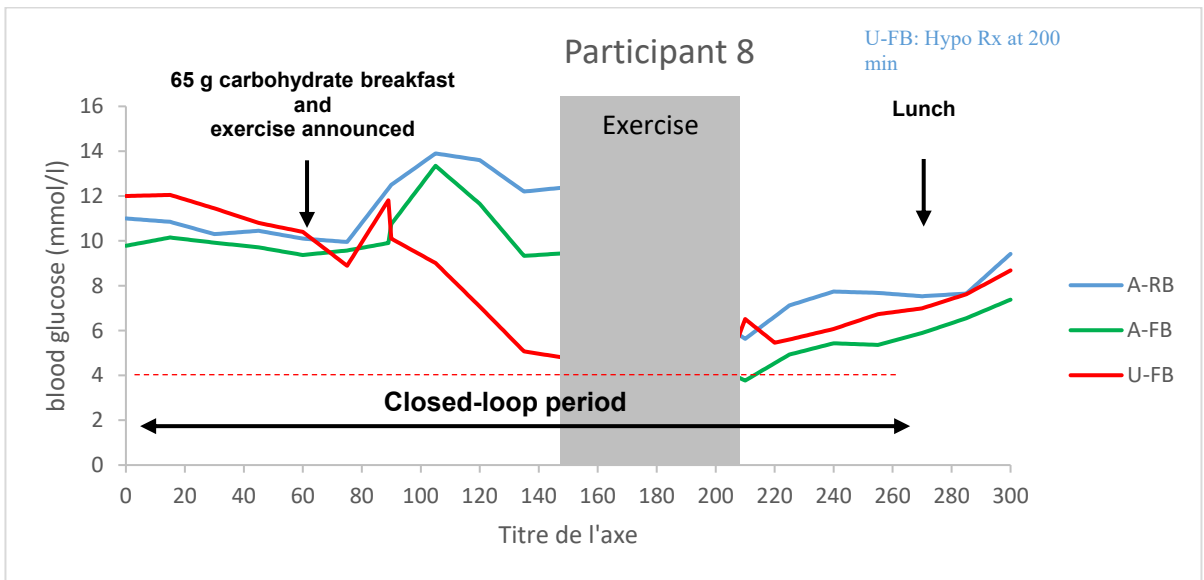
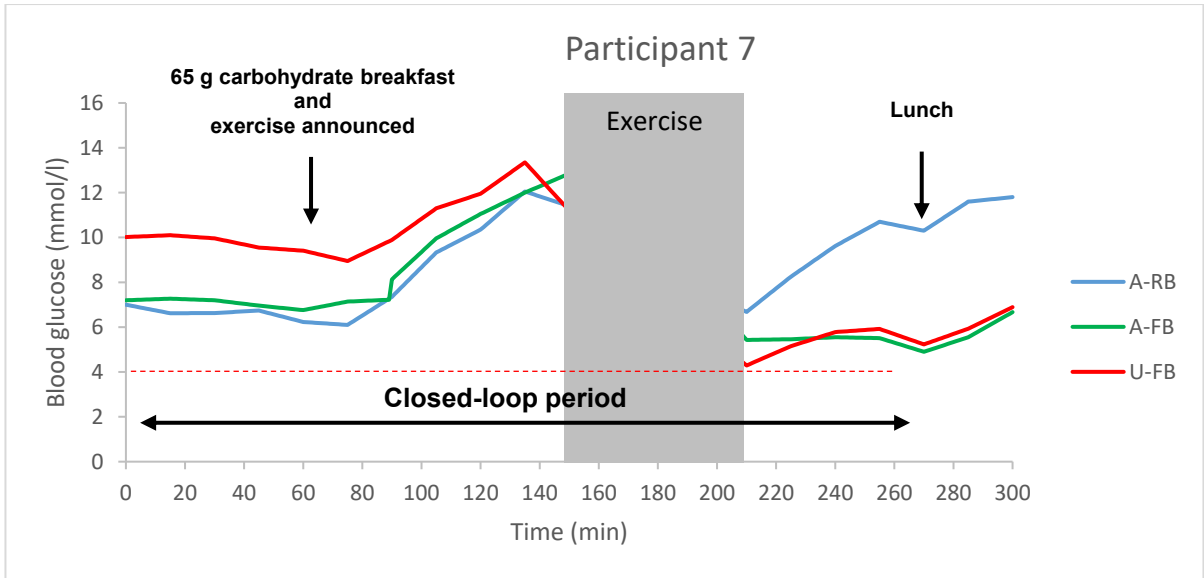
Mean (SD)	9.5 (19.8)	8.9 (22.0)	9.5 (21.7)			
Median (IQR)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)			
PG at exercise start mmol/L	14.3 (2.7)	13.1(3.6)	13.4 (4.0)	0.29	0.70	0.12
Mean PG mmol/L	12.3 (2.7)	10.5(3.3)	10.6 (3.5)	0.01	0.95	0.01
Delta PG mmol/L	-5.1 (2.8)	-6.1 (3.1)	-6.4 (3.4)	0.08	0.64	0.18
Mean standard deviation of PG (SD)	1.9 (0.9)	2.2 (1.1)	2.3 (1.2)	0.11	0.59	0.27
Mean coefficient of variation of PG %	19.9 (8.7)	22.1 (11.1)	23.5 (11.8)	0.007	0.60	0.02

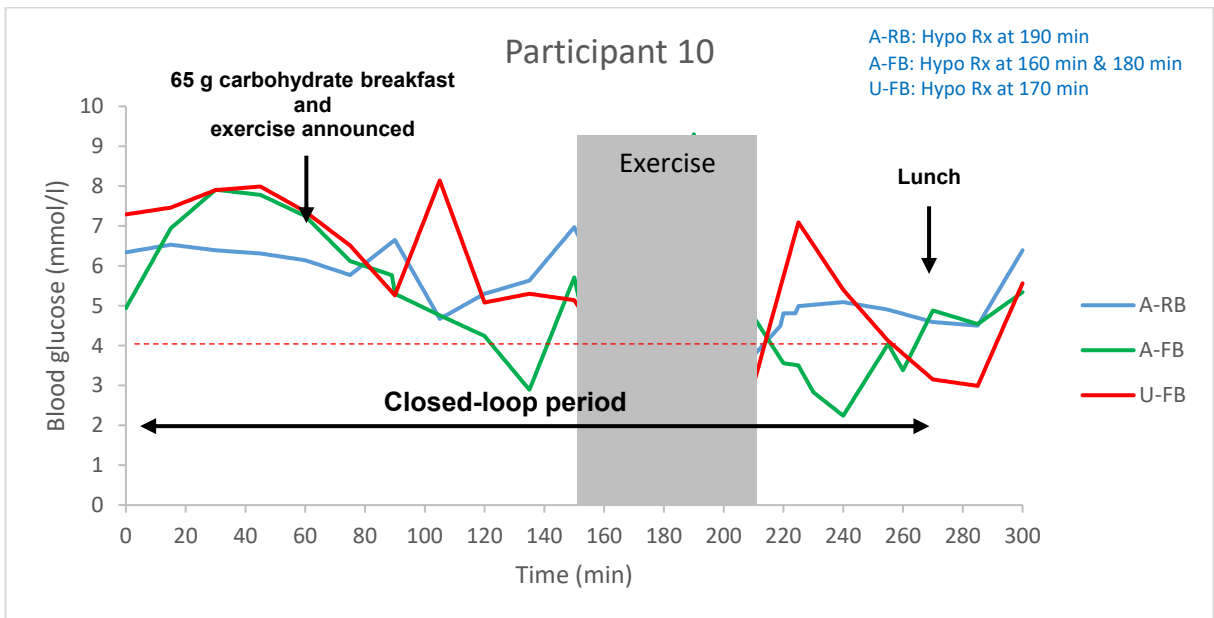
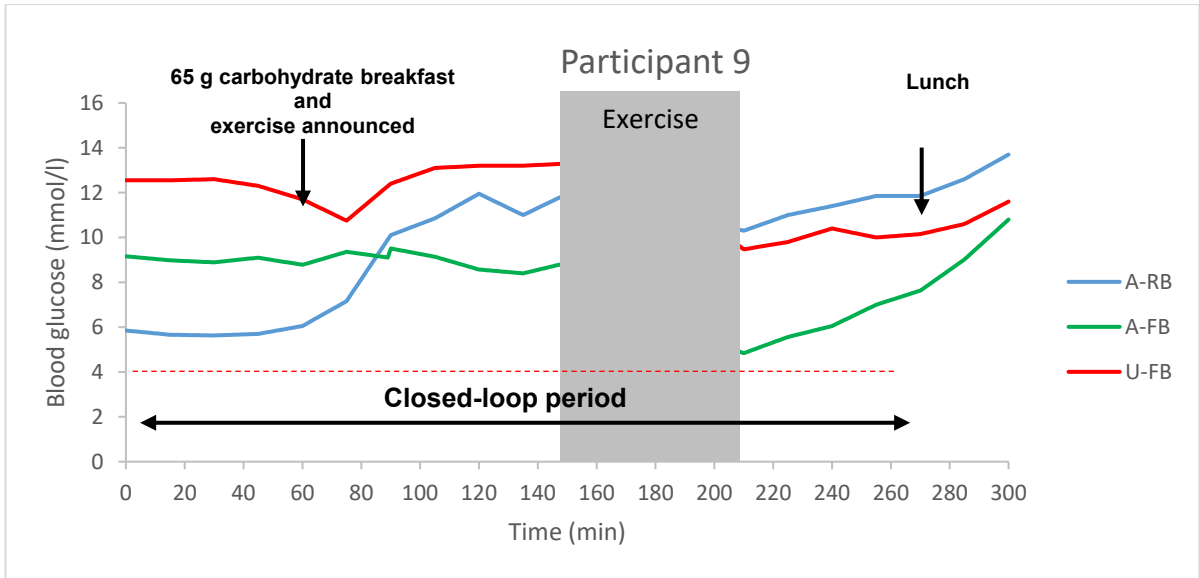
ESM Fig. 1

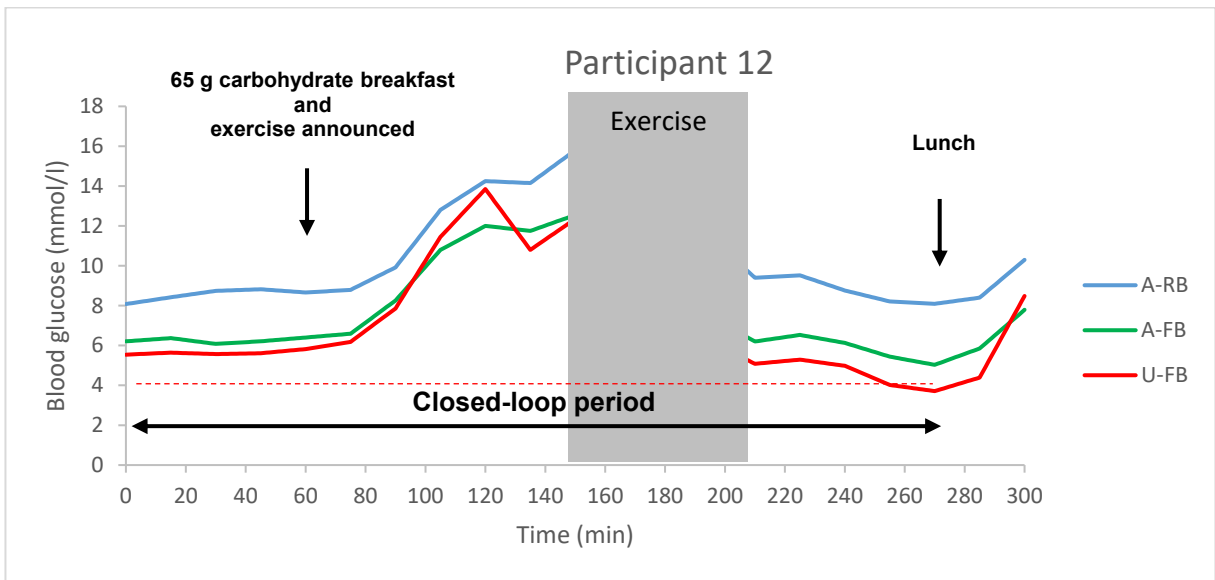
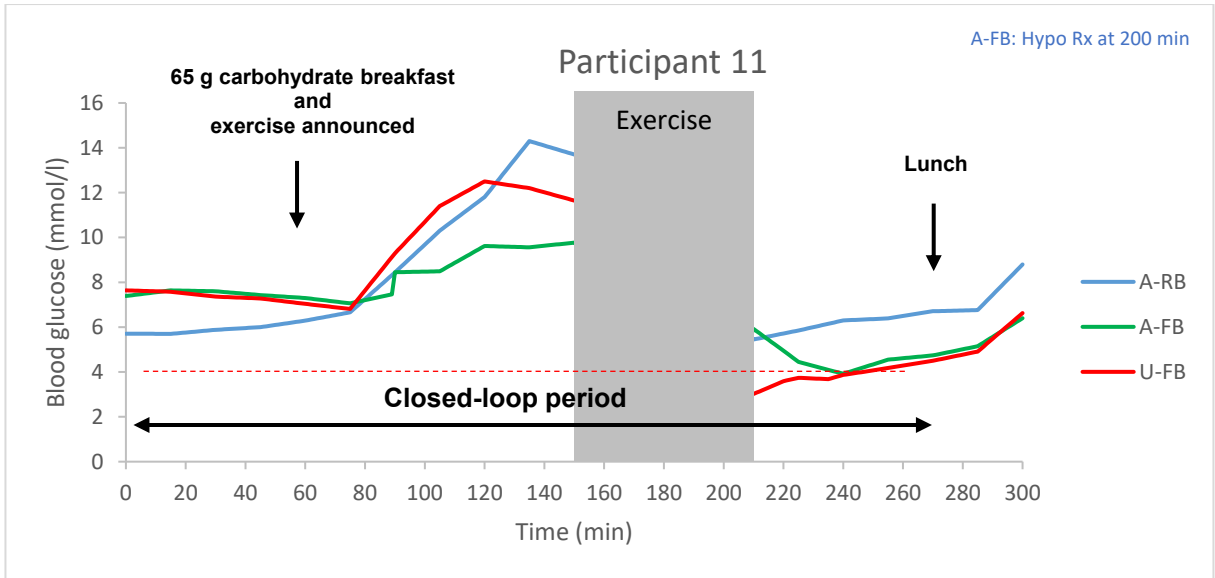


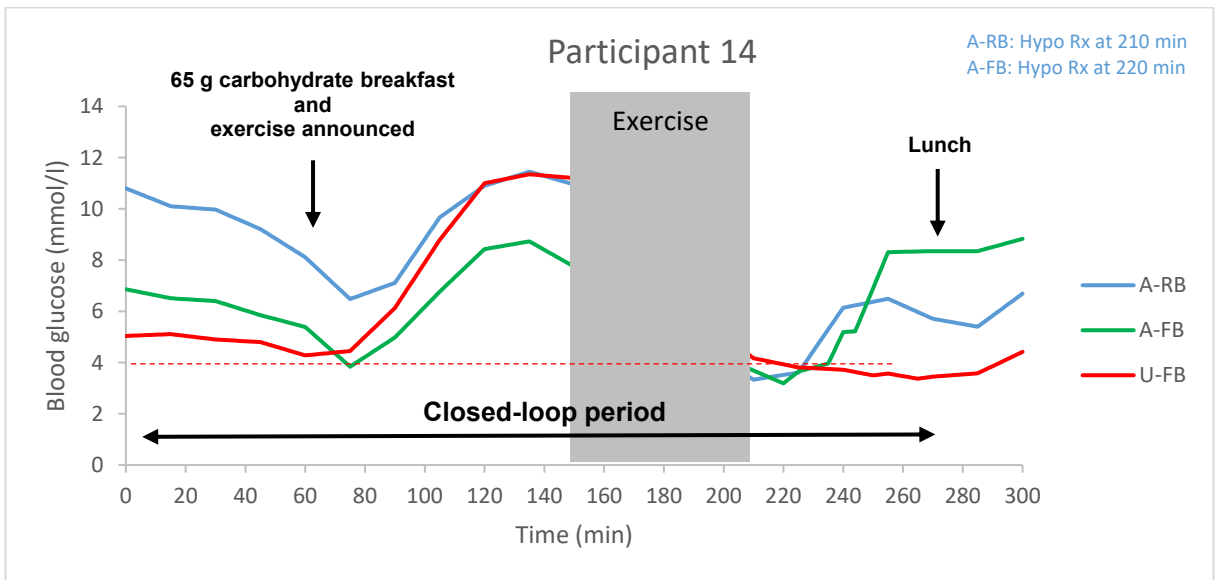
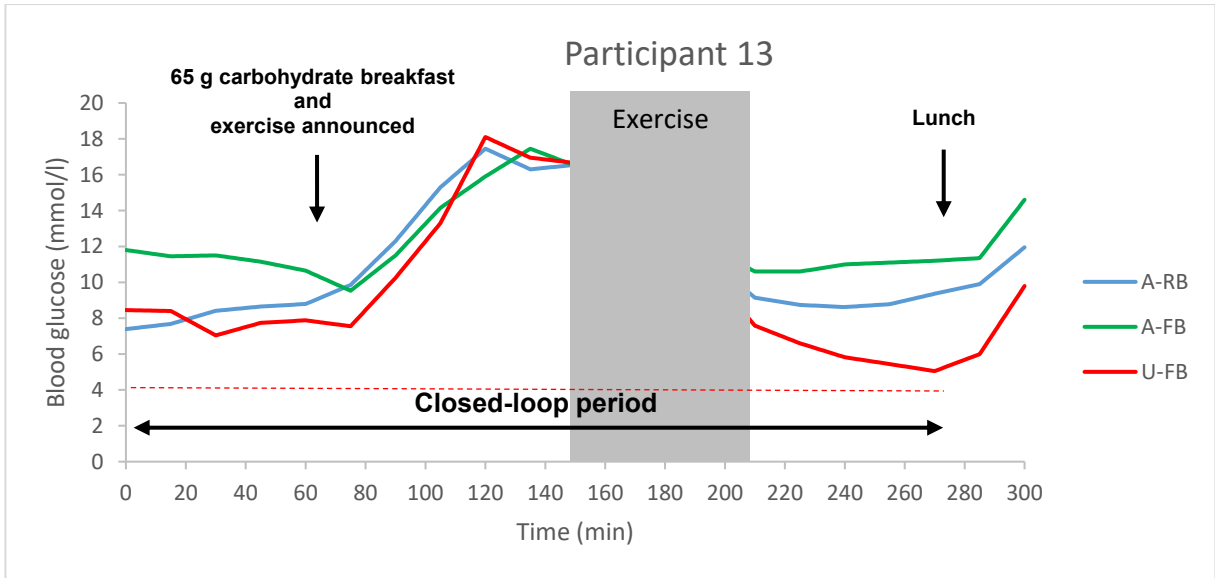


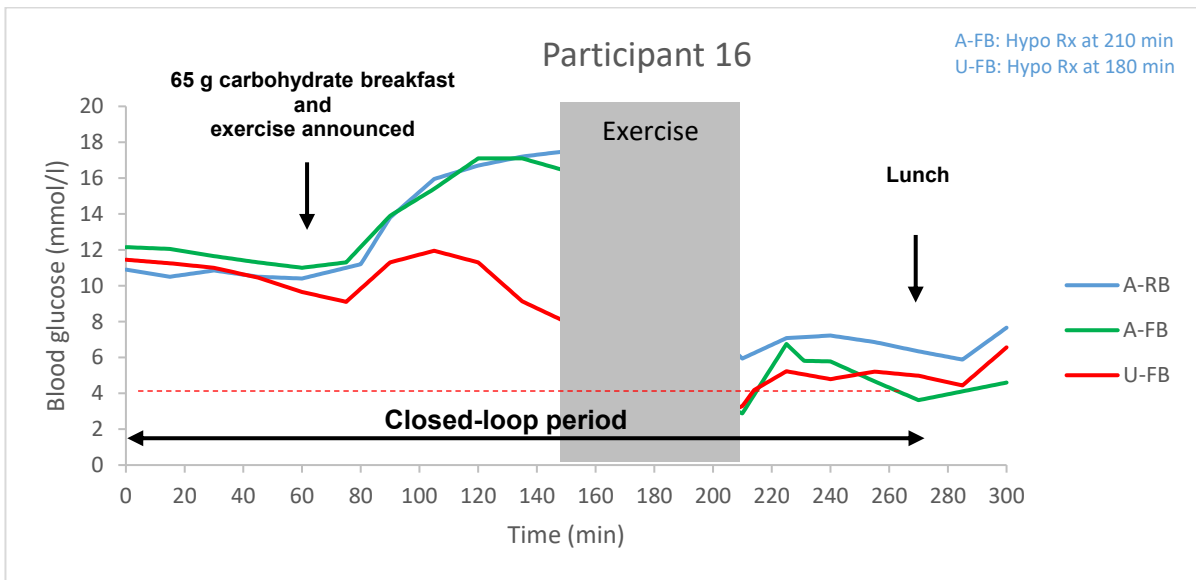
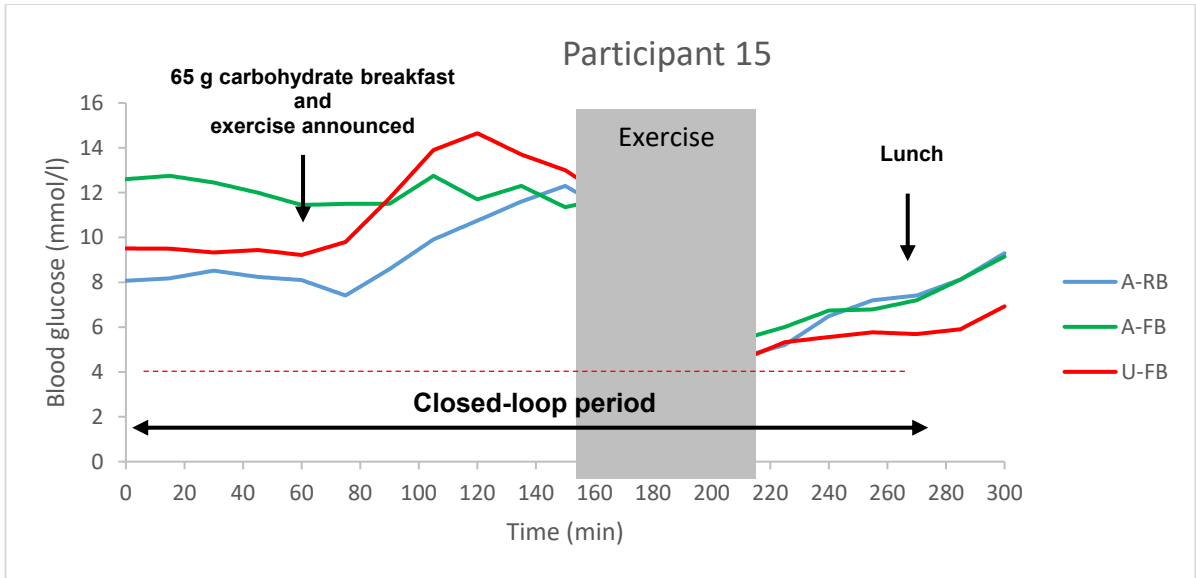


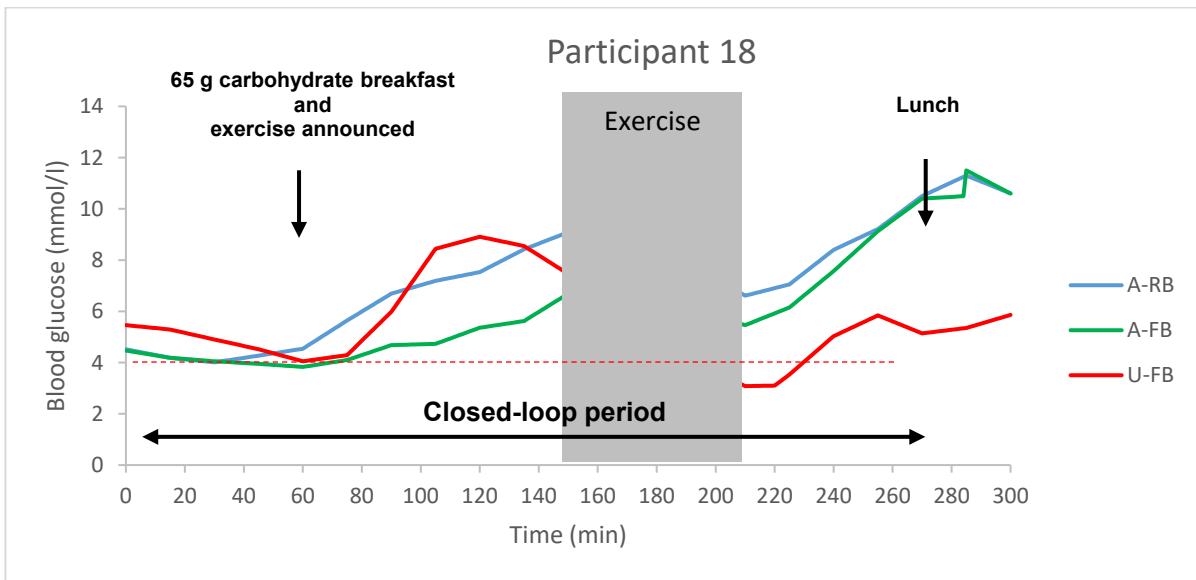
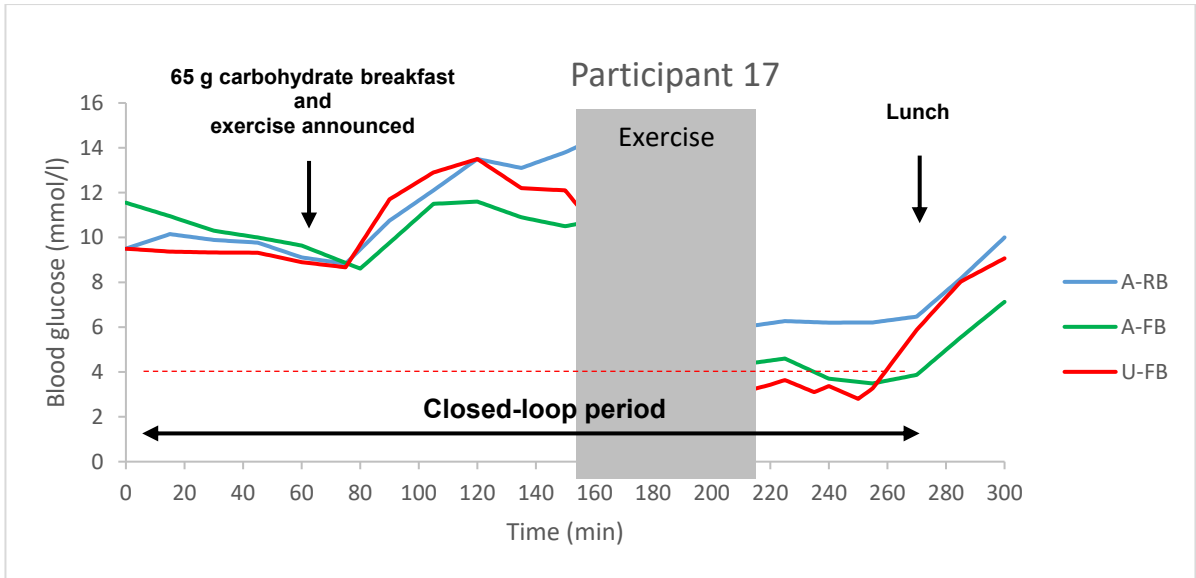


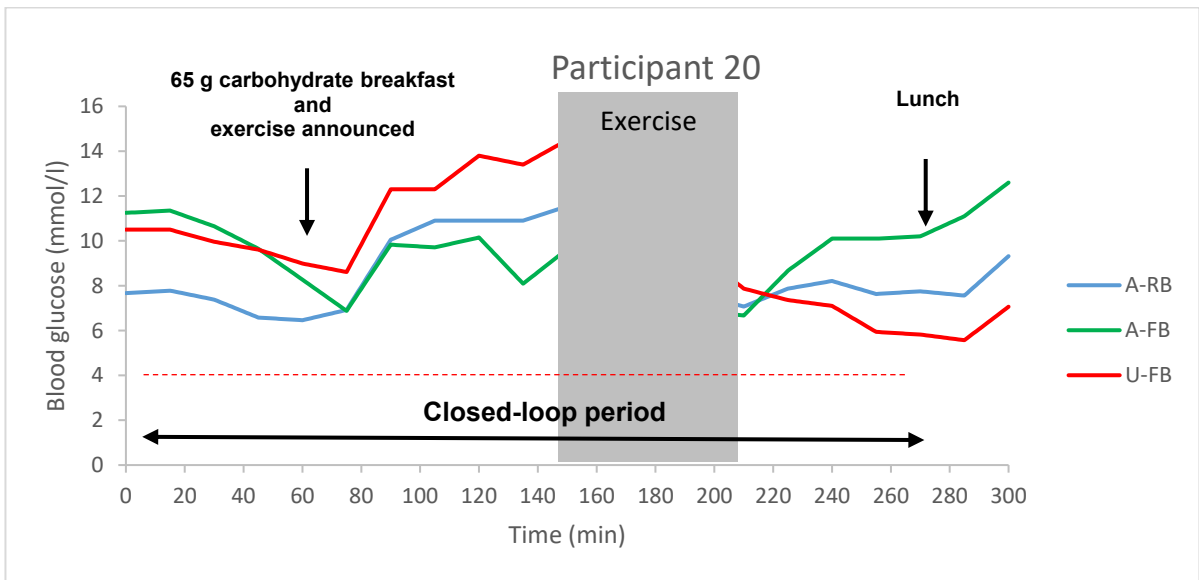
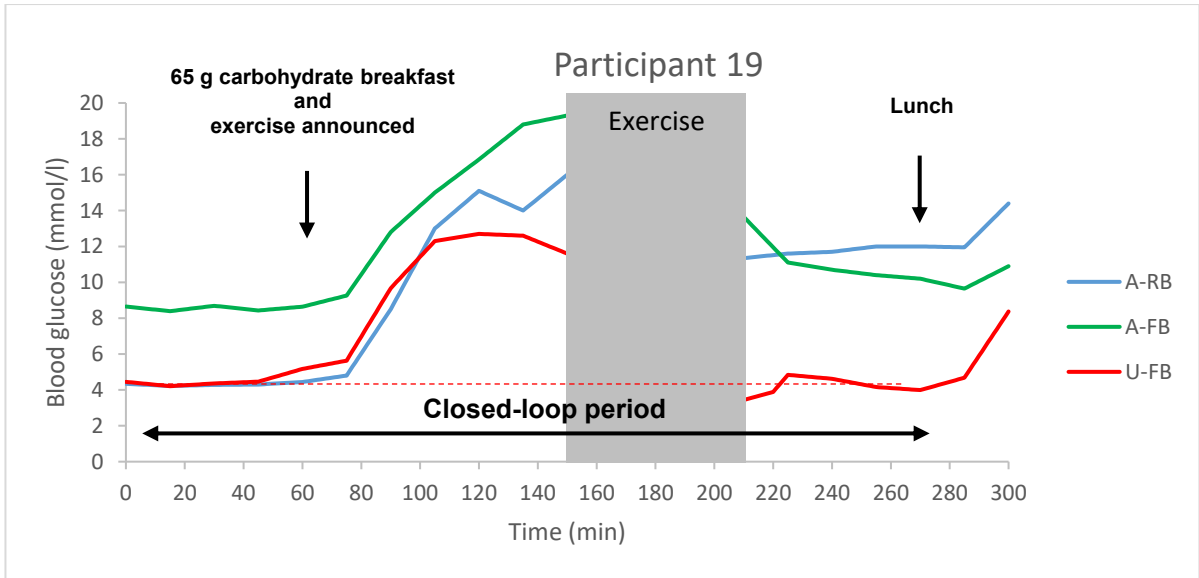


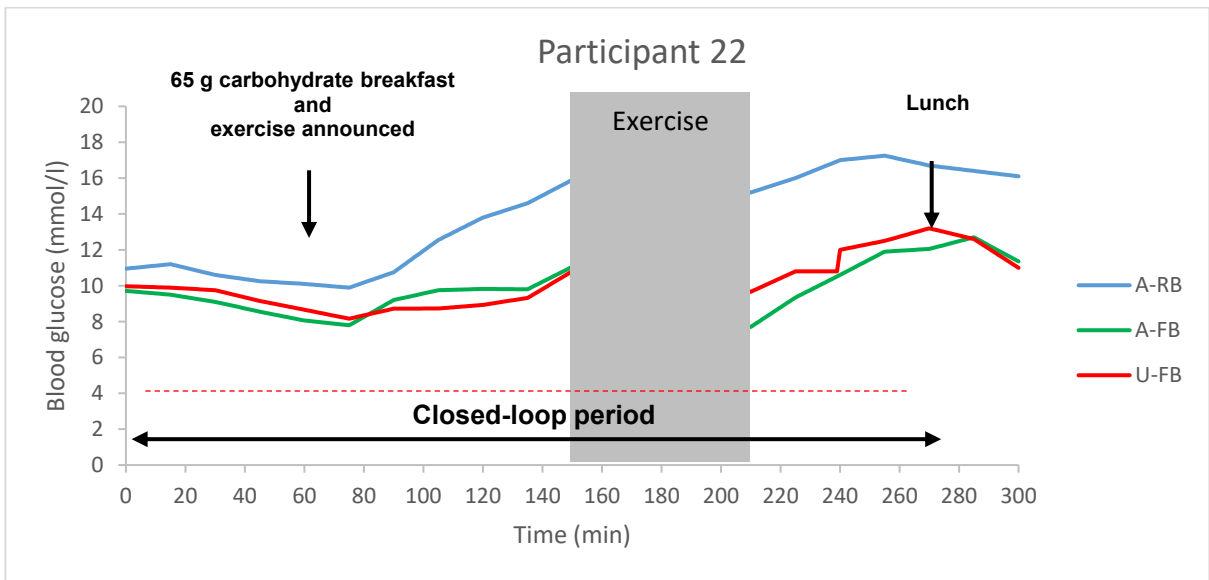
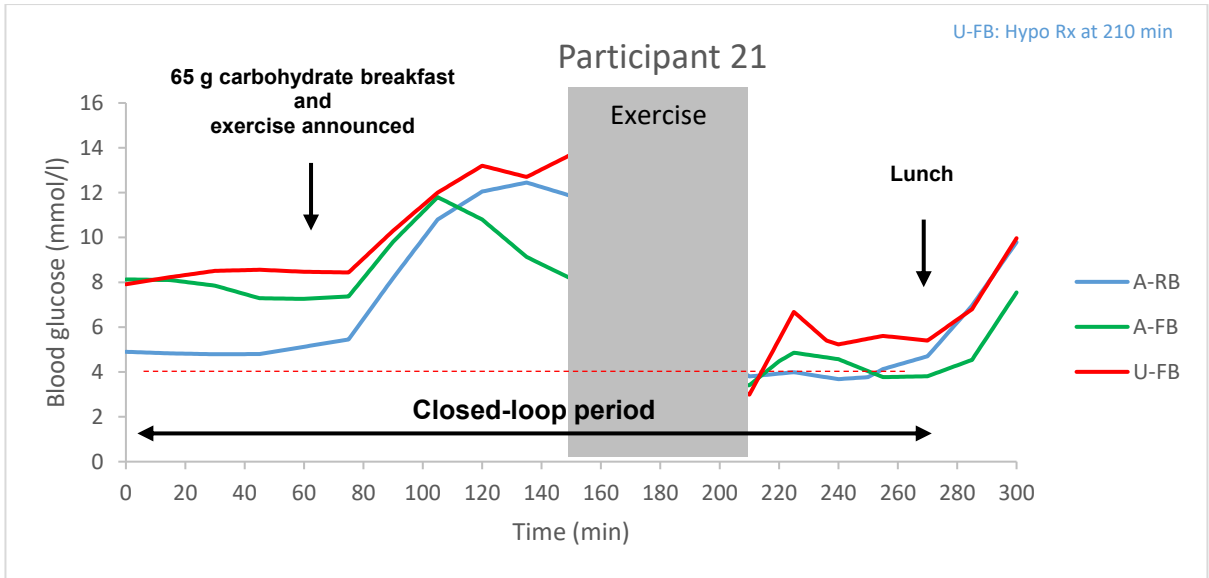


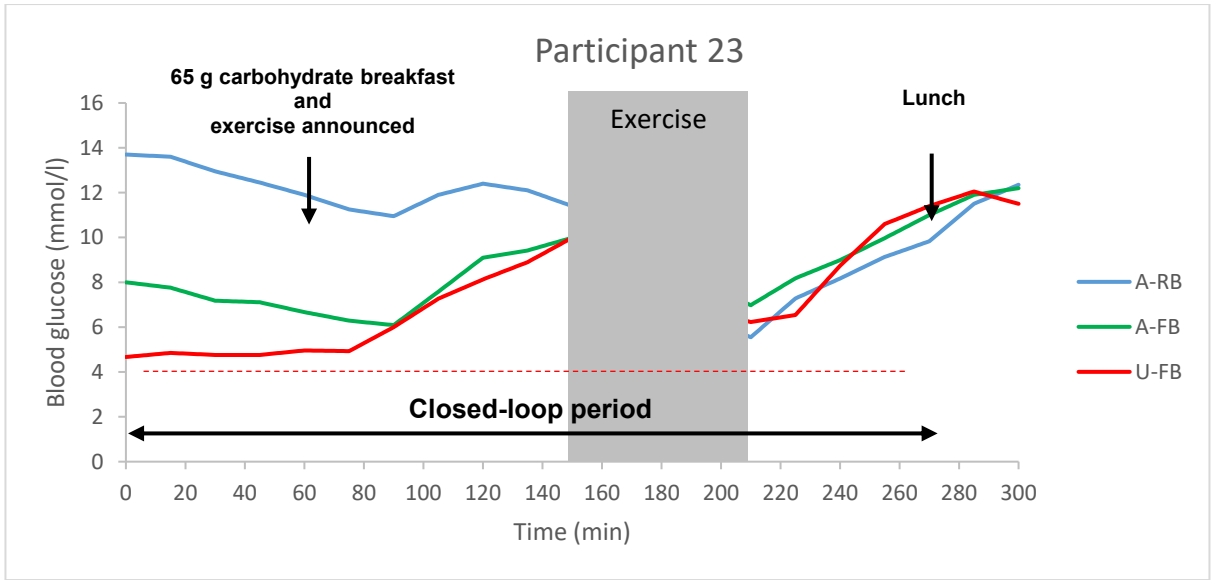


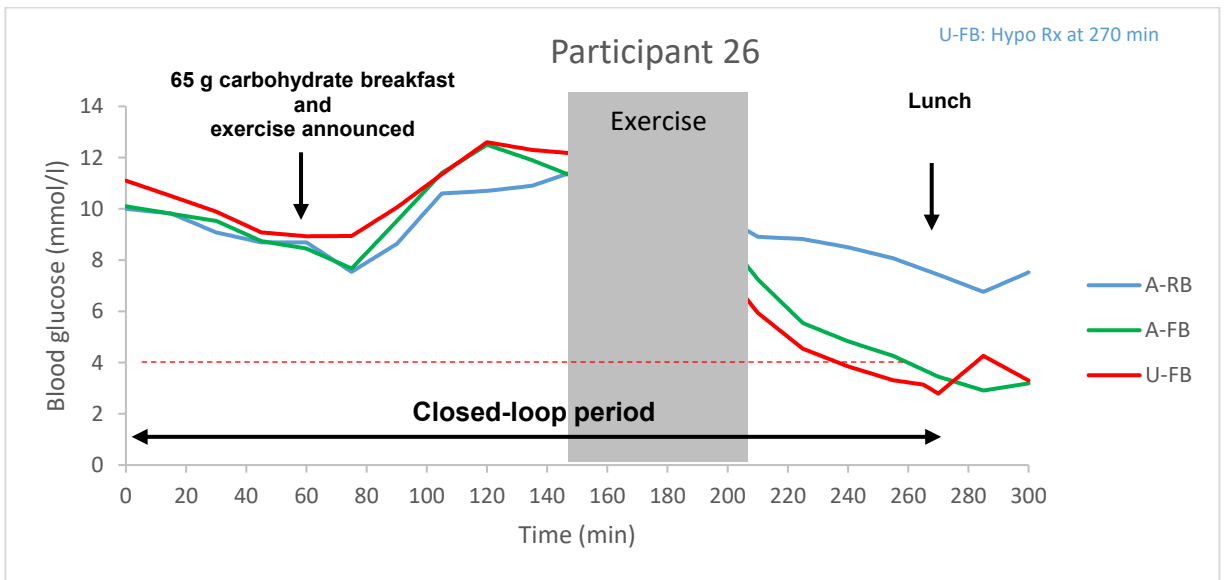
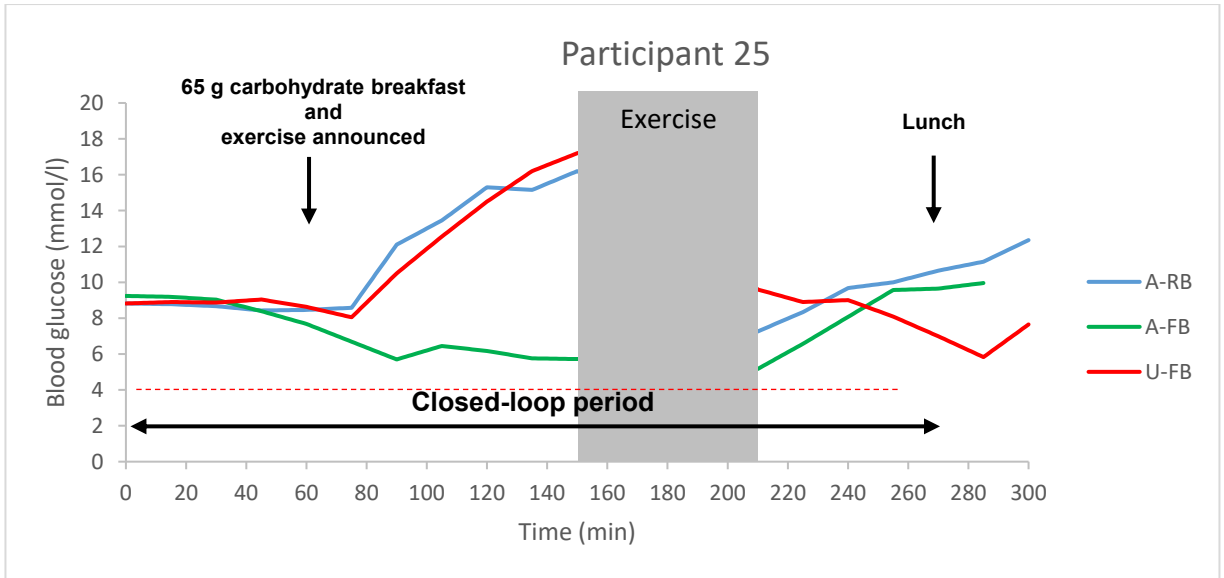


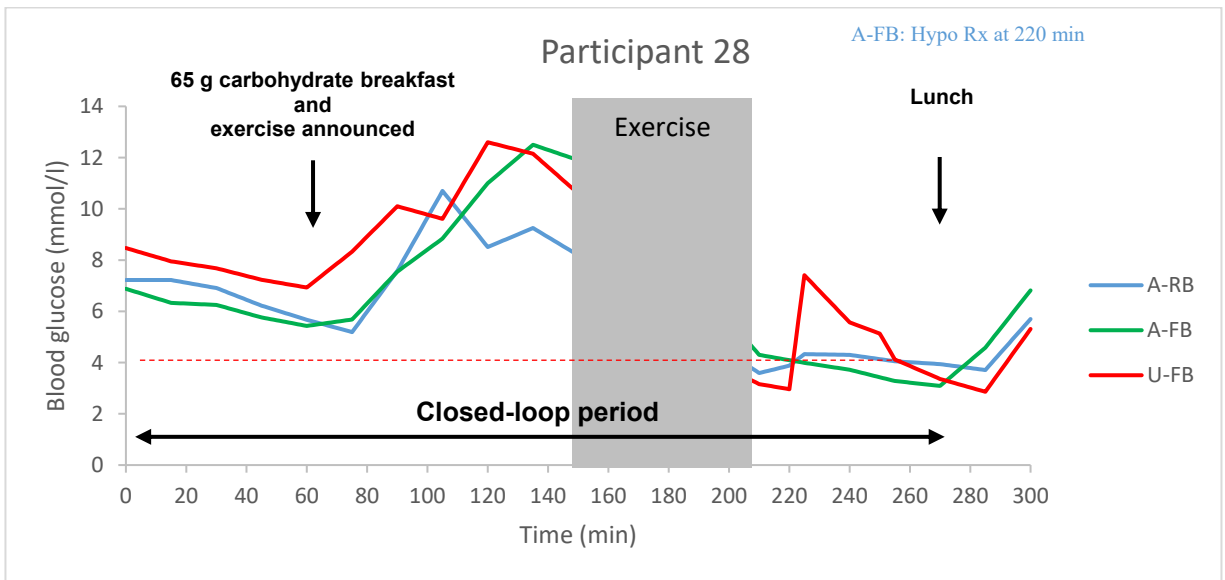
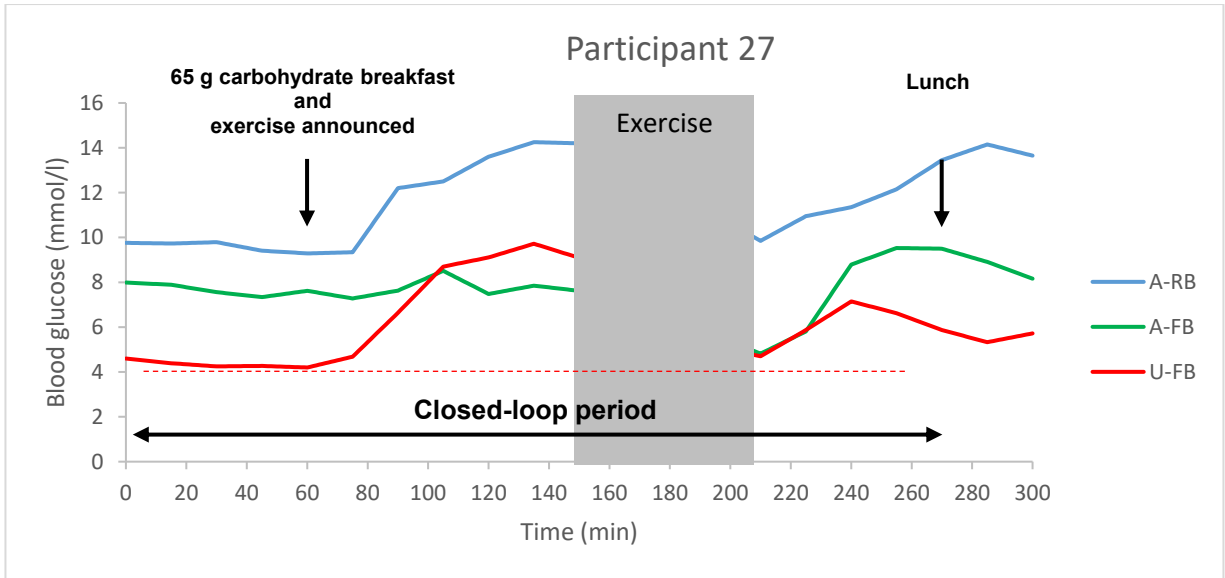


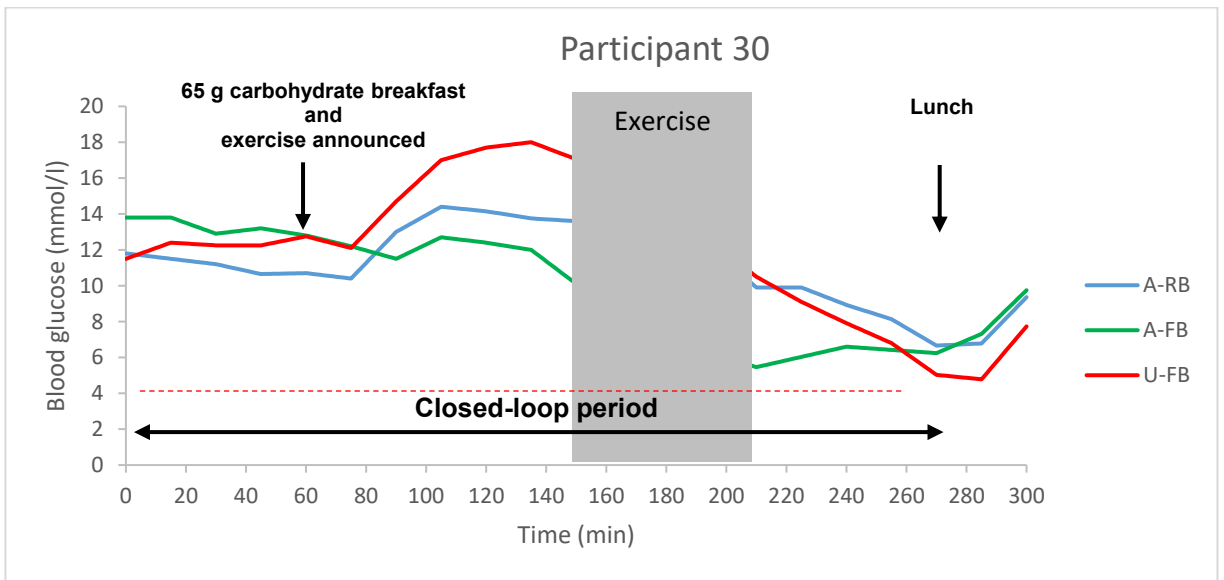
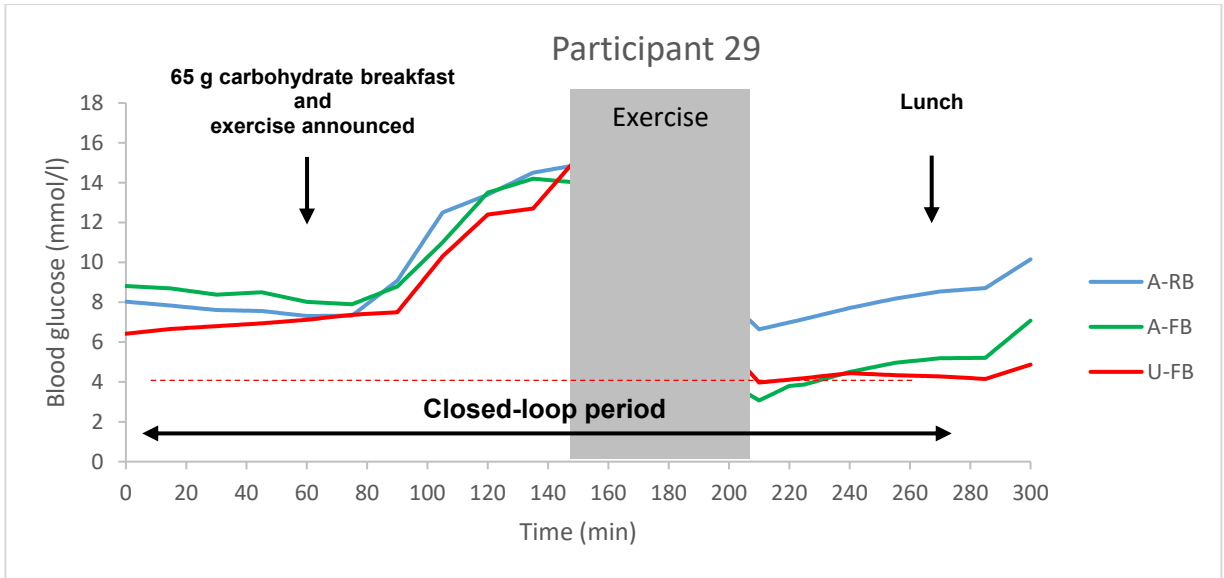


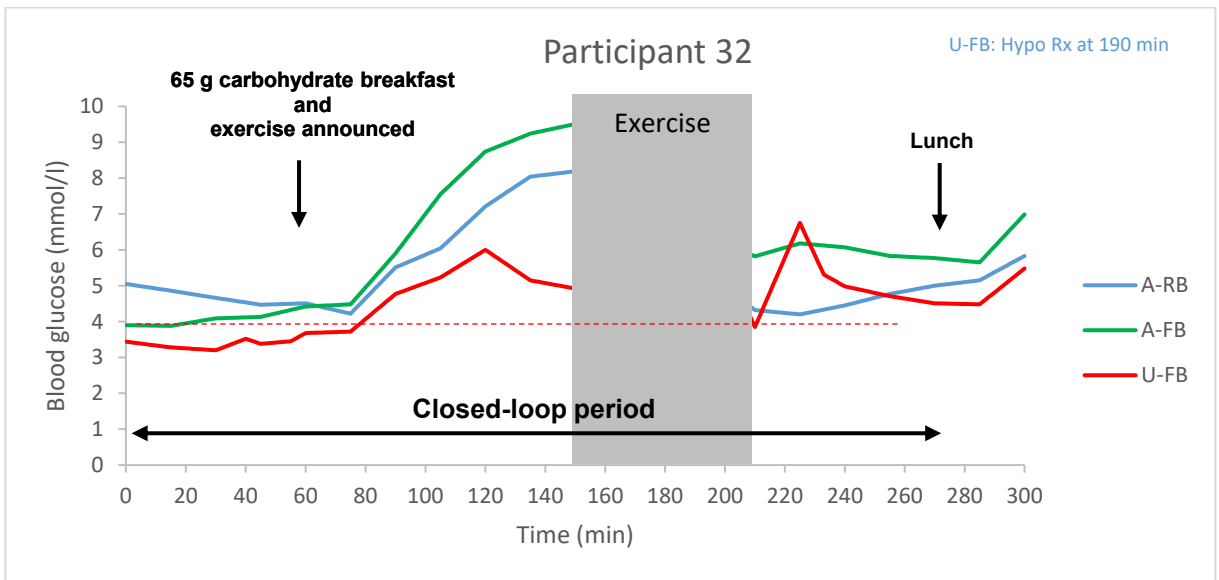
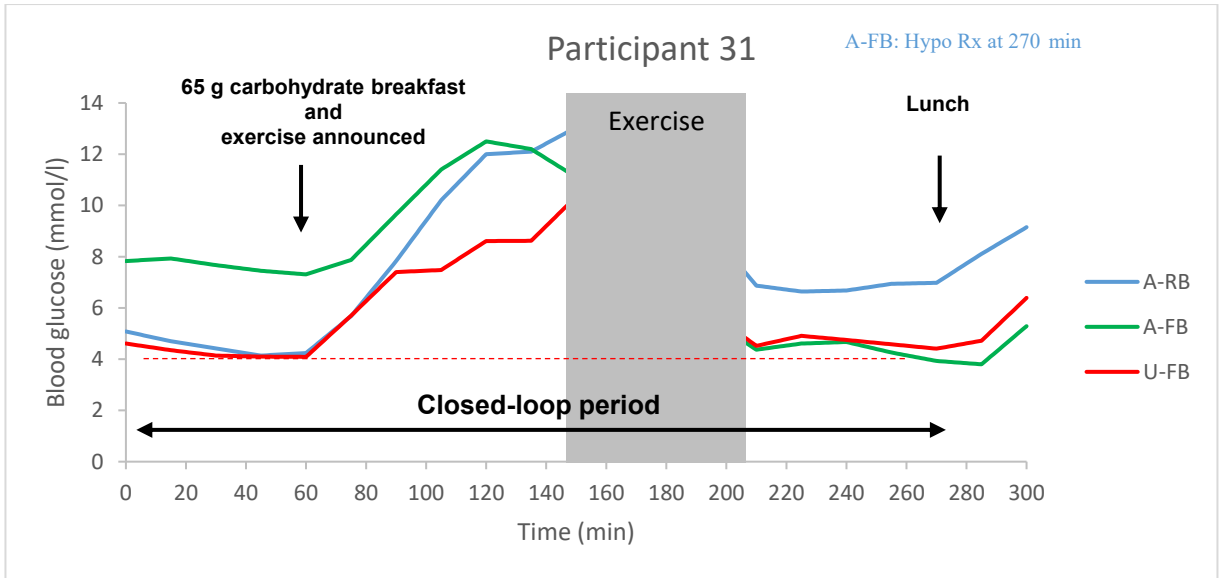


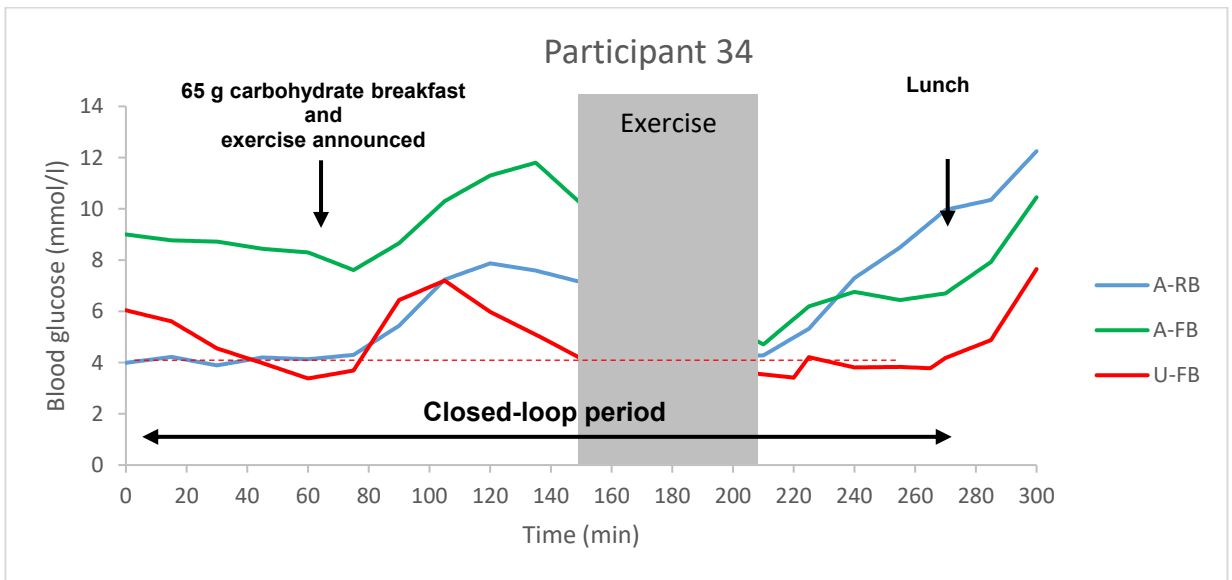
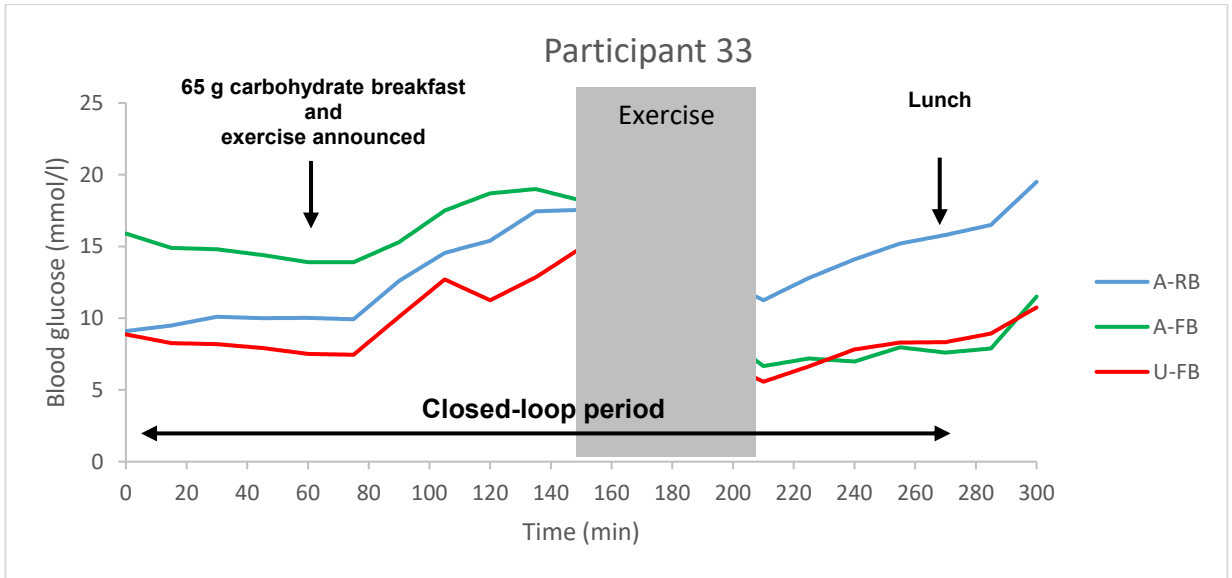


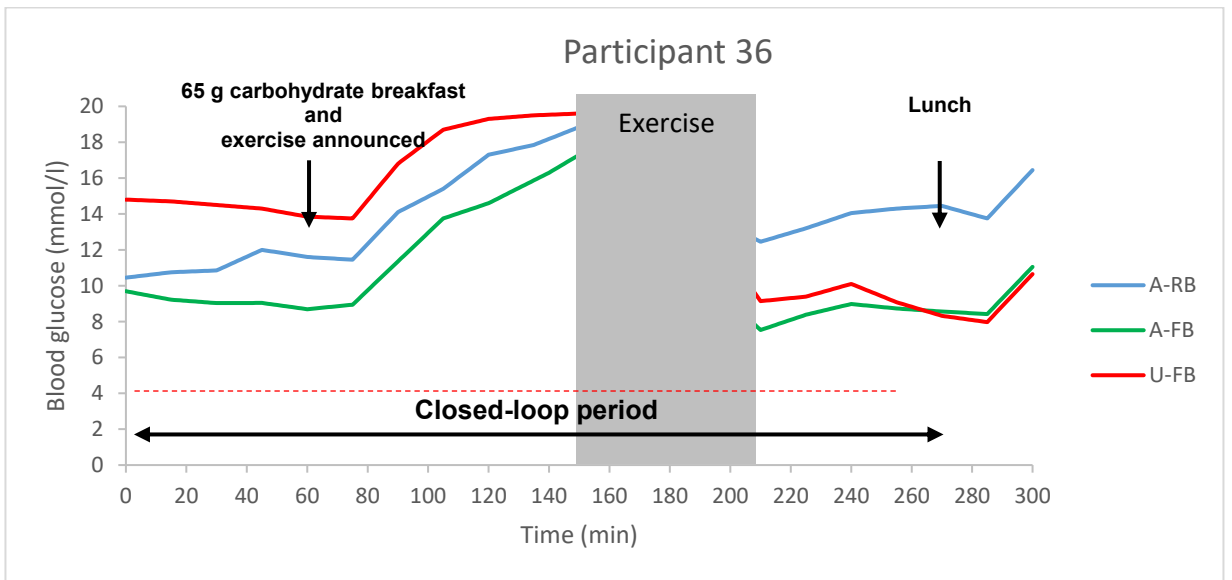
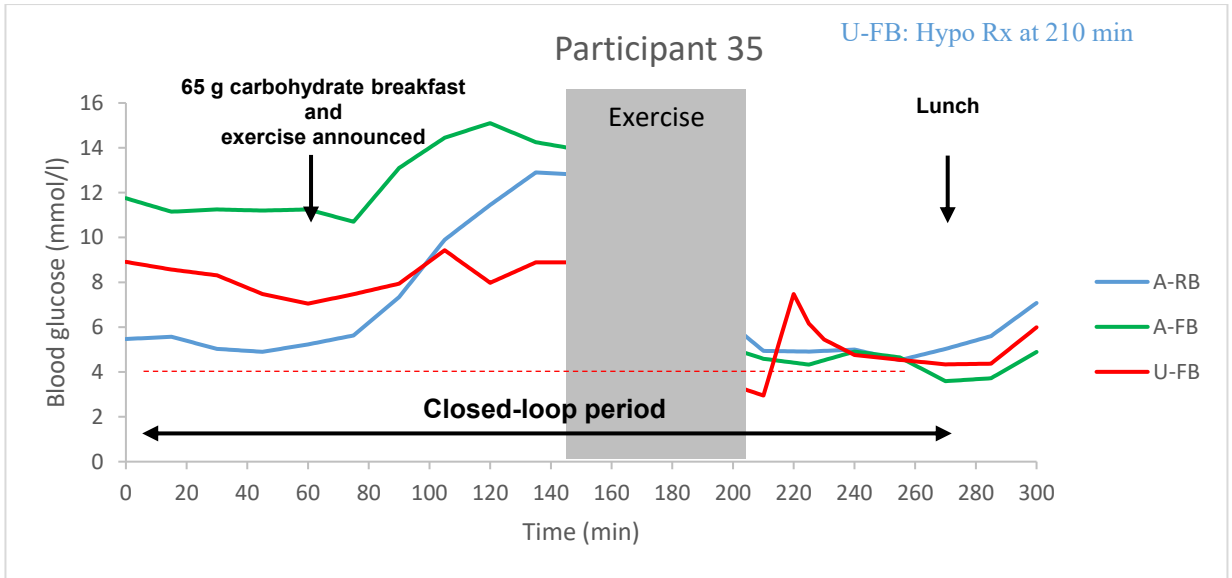


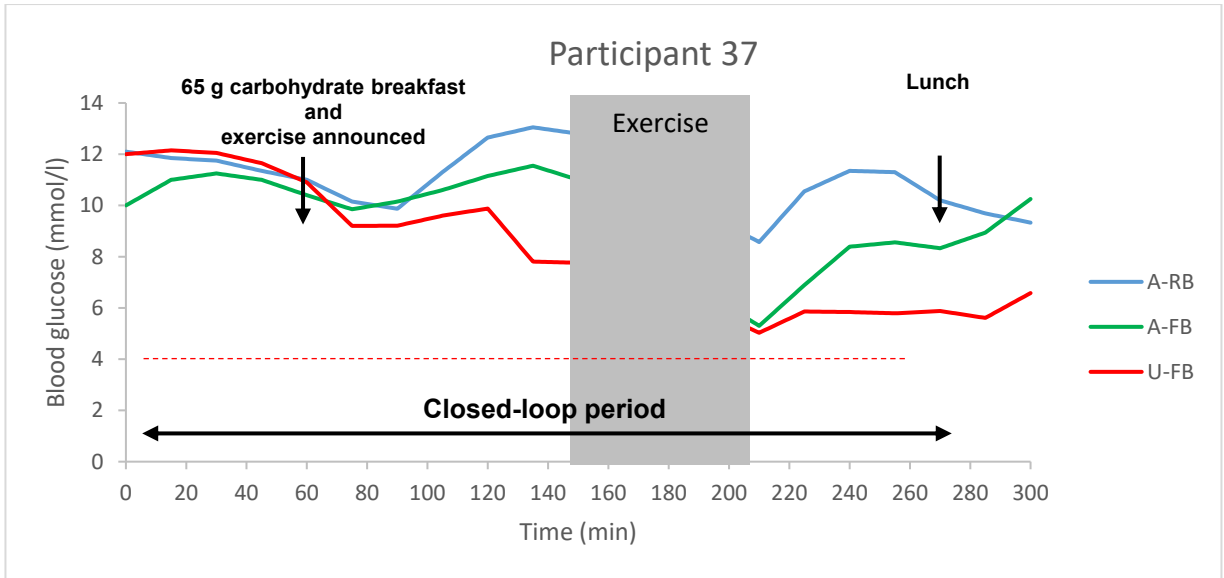












Individual plasma glucose graphs: Superimposed curves of the three strategies are displayed over the entire timeline of an intervention for each of the 37 participants.

7.6 Article 6: Stability of commercially available glucagon formulation for dual-hormone artificial pancreas clinical use

Statut: Publié dans Diabetes Technology and Therapeutics

Référence : Diabetes Technol Ther 2017 Oct;19(10):589-594.

Title: Stability of commercially available glucagon formulation for dual-hormone artificial pancreas clinical use

Authors : Nadine Taleb^{1, 2}, Adèle Coriati¹, Christian Khazzaka¹, Jonathan Bayonne¹, Virginie Messier¹, Rémi Rabasa-Lhoret^{1, 3, 4}

¹Institut de recherches cliniques de Montréal

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

³Montreal Diabetes Research Center

⁴Nutrition department, Faculty of Medicine, Université de Montréal

Running Title: Glucagon stability in artificial pancreas

Keywords: Glucagon formulation, artificial pancreas, diabetes

Word count: 3290 (Main text), and 273 (Abstract).

Correspondence : Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD

Abstract

Background: Available glucagon formulations are approved for immediate use after reconstitution for severe hypoglycemia emergency treatment. However, they are used in dual-hormone artificial pancreas (insulin and glucagon) studies through subcutaneous infusion pumps over 24h. Chemical and physical stability of such glucagon use have not been reported in a comprehensive manner.

Methods: Recombinant Glucagon DNA (Eli Lilly) was used. Compatibility and sterility of glucagon delivery through subcutaneous pump systems were verified. Glucagon degradation via liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), fibrillation using intrinsic tryptophan fluorescence shift and bioactivity through a cell-protein kinase A-based fluorescent bioassay were assessed over a range of different physical conditions (temperature, movement and air bubbles).

Results: Subcutaneous infusion pump systems administered glucagon in sterile conditions and with comparable accuracy to insulin delivery; mean absolute relative difference of actual versus expected weights were $1.2 \pm 1.1\%$ for glucagon and $1.1 \pm 0.5\%$ for insulin ($p=0.9$). In comparison to freshly reconstituted samples; glucagon analyzed via LC-MS/MS was intact at $93.0 \pm 7.0\%$ after 24h ($p=0.42$) and at $83.04 \pm 6.0\%$ after 48h ($p=0.02$) of incubation in pumps at 32°C. Peak wavelengths for Trp fluorescence did not differ from samples exposed to air bubbles or movement whether incubated (in infusion sets for 24h at 32°C) immediately or 24h and 48h post storage at 4°C ($p=0.10, 0.70$ and 0.80 respectively) and no significant differences in bioactivity (shifts in EC_{50}) were found for the same conditions ($p=0.13, 0.83$ and 0.63).

Conclusion: Available glucagon formulations are chemically and physically stable as well as compatible with delivery through subcutaneous infusion pumps over 24h and can be used in long-term clinical trials.

Introduction

Glucagon is recently emerging with new clinical uses reviving the interest in this long ago discovered hormone. In response to hypoglycemia, glucagon is known to counteract the effect of insulin mainly in the liver by increasing hepatic glucose production (1). Up to now its use has been limited to the treatment of severe hypoglycemia. However, with the development of the dual-hormone artificial pancreas (AP), a new use of glucagon is proposed; it is administered as mini-boluses to prevent and/or treat any type of imminent hypoglycemia (2). Dual-hormone AP (insulin and glucagon) has proved to be beneficial in decreasing time in hypoglycemia and improving overall glucose control with a possible added benefit in comparison to single-hormone AP (insulin only) (2-6).

Commercially available glucagon formulations have been reserved for emergency treatment of severe hypoglycemia with immediate use after reconstituting the lyophilized glucagon powder in an acidic diluent discarding any leftovers (7, 8). The recommendation for instantaneous use is driven by the chemical and physical instability of glucagon during extended use (9). Glucagon is not soluble in neutral solutions and unstable physically (formation of fibrils and gels which could be cytotoxic) and chemically (degradation through deamidation and oxidation) in aqueous solutions (10-12). The pH of the medium can accelerate either fibrillation when in acidic ranges or degradation under alkaline conditions (13, 14). In addition to the nature of the solution and its pH, other physical conditions such as temperature and movement could also affect glucagon stability (14, 15). Dual-hormone AP studies have so far only used the approved emergency glucagon kits. However, in contrast to the approved one time shot, the 1mg/ml glucagon solution is delivered as mini-boluses over 24 hours post reconstitution via insulin infusion pump sets (9). While the clinical efficacy of this glucagon use has been shown by the conducted clinical trials, its chemical and physical stability over this time period has not been reported. Such information is needed to endorse the security and efficacy of this glucagon use and consequently facilitate the task of the different research groups in advancing this technology. The search for new stable glucagon formulations and analogs is under way but not fast enough to escort the ongoing shift towards long term dual-hormone AP trials (13, 16-19). The safety and efficacy of current and new formulations as well as glucagon analogs will also need to be tested in human trials before larger long-term applications (20).

We therefore report experiments undertaken to examine different security and efficacy aspects of current glucagon formulation in dual-hormone AP studies. Compatibility and sterility of glucagon delivery through subcutaneous insulin infusion pump systems were verified. Glucagon degradation via liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), its fibrillation using intrinsic tryptophan fluorescence shift and its bioactivity through in-vitro cell-based bioassay were also assessed in an acidic medium over a range of different physical conditions including temperature, movement and presence of air bubbles.

Materials and Methods

Materials

Glucagon kits (Eli Lilly, Canada Toronto, ON, Canada) were used. Each kit consists of a vial containing 1mg of lyophilized glucagon powder (rDNA origin) and 49.0 mg of lactose and a syringe with 1 ml diluent (Hyporet[®] HY7530, 1.2% glycerin, pH 2.8). For all experiments. Glucagon reconstitution was carried out according to manufacturer's recommendation. Insulin aspart (Novorapid, Novo Nordisk Mississauga, ON, Canada) was used for the infusion system compatibility experiment. Two types of subcutaneous infusion pump systems were used: from Medtronic (Northridge, CA, USA, including Minimed Paradigm Veo pump, 3 ml cartridge and Silhouette Paradigm 60 cm et 17 mm infusion set) and from Roche (Indianapolis, IN, USA, including Accu-Chek Spirit Combo Insulin pump, 3.15 ml cartridge and Tender 80 cm et 13 mm infusion set).

Compatibility and sterility of subcutaneous infusion pump systems

Actual and expected weights of glucagon delivered into vials via two different types of subcutaneous infusion pump systems were compared. The same experiments were carried out using insulin as a control. Pumps were programmed to deliver hormones as boluses (12 boluses of 0.5 units each, 10 boluses of 1.0 units and 5 boluses of 3.0 units) or as continuous infusion (6.0 units infusion over 4 hours). Experiments were carried out on Medtronic and Roche subcutaneous pump infusion systems separately.

Sterility testing according to United States Pharmacopeia USP <71> guidelines (21): A growth promotion test was first conducted to validate the inability of glucagon to inhibit the growth of microorganisms. Briefly, reconstituted glucagon vials (1 ml) were filtered under sterile conditions and incubated separately with < 100 CFU (colony forming Units)

of six different micro-organisms in their corresponding culture medium as detailed in Table S2. Test tubes without glucagon were prepared in parallel and served as positive controls. The incubation could be stopped once a comparable growth between the test and control tubes was observed. After validating the growth promotion test, a sterility test was conducted; eight glucagon vials were reconstituted, transferred into Medtronic reservoirs and infusion sets then retrieved to be incubated with culture media (Tryptic Soy Broth TSB and *Fluid Thioglycollate Media* FTM) at times 0 hrs, 12 hrs, 24 hrs and 48 hrs for 14 days.

Chemical degradation testing via LC-MS/MS

LC-MS/MS was used to determine the percentage of remaining glucagon which was incubated at 32°C in Medtronic infusion sets for 24 and 48 hrs with shaking in reference to glucagon samples directly collected at time 0 after preparation. Shaking was in orbital motion at 60 rpm. Presence and quantification of 16 different glucagon degradation fragments that were identified under acidic solutions by Joshi et al. were also assessed (11). ($[^{13}\text{C}_6]$ Leu¹⁴)-glucagon (Bachem, Torrance, CA, USA) was used as an internal standard (IS). Details about IS, glucagon and its fragments (sequence, parent and MRM MS/MS ions etc.) are provided in Table S1. Acquisition was performed with an ABSciex TripleTOF 5600 system (ABSciex, Foster City, CA, USA) that is equipped with an electrospray interface with a 50 μm iD capillary and coupled to an Eksigent μUHPLC (Eksigent, Redwood City, CA, USA). Analyst TF 1.7 software was used for instrument control, data processing and acquisition. Optimized MRM parameters were used to monitor glucagon, its degradation products and the IS. Samples were injected by loop overfilling into a 5 μL loop. Samples were infused into MS/MS with an isocratic flow (50 $\mu\text{L}/\text{min}$) of 80% solvent A (H₂O, 0.1% formic acid) and 20% solvent B (Acetonitrile 100%, 0.1% formic acid) for 0.5min. Data integration and quantification was performed with MultiQuant software (ABSciex, Foster City, CA, USA) using the area under the curve (AUC) value.

Fibrillation and bioactivity testing

Testing for fibrillation and bioactivity of glucagon was done under different physical conditions including temperature, movement and presence of air bubbles. In dual-hormone AP studies, less than half the glucagon vial is used per 24 hours and thus a large amount of reconstituted glucagon ends up being wasted. We therefore tested the feasibility of storing part of the reconstituted glucagon at 4°C for a subsequent refill of the cartridge 24 and 48

hrs later. Movement was simulated by an orbital shaker at 60 rpm and bubbles were introduced through the catheter into the cartridges. A temperature of 32°C was chosen to simulate that of the skin where the pump is usually worn. A glucagon stock solution: A synthetic glucagon (100 µM Glucagon Stock, sigma), provided as a powder was diluted in acetic acid to a pH of 2.8 and served as a positive control. Buffer reagents of each experiment with no added glucagon served as negative controls. In total, 13 conditions were tested (Figure S1) including a baseline glucagon sample (S0) retrieved at reconstitution which served as a comparator. Four samples (S1, S2, S3 and S4) were then placed in pump cartridges in an incubator at 32°C to represent the four possible combinations of presence or absence of movement and air bubbles. Glucagon vials were also reconstituted and kept at 4°C for 24 hrs for samples (S5, S6, S7 and S8) and at 4°C for 48 hrs for samples (S9, S10, S11 and S12) before these were eventually placed at 32°C for 24 hrs in (+/-) movement and in (+/-) air bubbles combinations (Figure S1).

Intrinsic tryptophan fluorescence shift assay for fibrillation: Glucagon has a single tryptophan residue, Trp-25, with intrinsic fluorescence characteristics that can be used to study the formation of fibrils. The fluorescence spectrum of the Trp-25 residue typically peaks at a maximum of around 350 nm and is blue shifted to approximately 320 nm when incorporated into a fibril structure (21). Samples of 100 µl were loaded in triplicates in 96 well plates and read by Perkin Elmer Envision 2104 multilabel reader spectrophotometer system (Perkinelmer Inc., Waltham, MA, USA) with excitation at 280 nm and emission at a spectrum from ranging from 300 to 450 nm (4 nm increments) and peaks of maximum fluorescence were recorded for each sample.

In-vitro cell-based assay for glucagon bioactivity: Recombinant CHO-K1 cells which stably express the glucagon receptor (GenBank Acc. NM_000024) and the catalytic domain of human Protein Kinase A (PKA, GenBank Acc. NM_002730) fused to the N-terminus of enhanced green fluorescent protein (GFP) were obtained from Thermo Scientific (Pittsburgh, PA). Activation of the glucagon receptor generates cAMP which redistributes fluorescent PKA from concentrated granules to diffused patterns through the cytoplasm reducing the overall fluorescent cell signal. Cells were maintained in Ham's F-12 culture medium supplemented with 1% penicillin-streptomycin, 1 mg/ml zeocin, 0.5 mg/ml G418 and 10% FBS at 37°C, 5%CO₂ and 95% humidity. They were incubated overnight in black

96 well plates at a density of 10,000 cells/well and were exposed the next morning to serially diluted glucagon (diluting assay buffer consisting of Ham's F12, 10% FBS, 1% penicillin/streptomycin, 10mM Hepes and 0.25% DMSO) for 30 min at 37°C, 5%CO₂. Cells were then fixed in 10% formalin for 20 min, washed with PBS and labeled with 1 μM Hoechst Staining Solution. ImageXpress Micro confocal high content imaging system (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) was used to capture the images and Multi Wavelength Cell Scoring module via MetaXpress 3.1. Software (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) was used for fluorescence quantification. A decrease in fluorescence is a measure of the cellular response to glucagon stimulation.

Statistical analysis

Data are presented as means ± SD where applicable. GraphPad Prism 7.01 software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) was used for statistical analysis and plotting. Means were compared by t-test and ANOVA. For bioactivity testing, dose response curves were generated using non-linear regression (log (dose) vs. response-variable slope curves) with calculation of half maximal effective concentration EC₅₀. Slopes and log EC₅₀ were also compared by extra-sum-of-squares F test. A *p* value <0.05 was considered a statistically significant result. All experiments were repeated 2-4 times.

Results

Glucagon delivery is sterile and comparable to insulin infusion

Glucagon met the validity tests of growth promotion and showed comparable growth patterns of the different tested microorganisms to control test tubes lacking glucagon (Table S2). At a subsequent step, glucagon vials that were reconstituted, transferred into cartridges and retrieved through infusion sets at times 0 hrs, 12 hrs, 24 and 48 hrs were all found to be sterile after 14 days of incubation in appropriate media (Table S2). Subcutaneous infusion pump systems delivered glucagon with acceptable accuracy that is comparable to insulin delivery; mean absolute relative difference of actual versus expected weights were 1.2 ± 1.1% for glucagon and 1.1± 0.5 % for insulin (*p*=0.9). Details of weight measurements through different infusion systems are provided in Table S3.

Glucagon degradation is minimal after 24 hours

In comparison to reconstituted samples at time 0, glucagon was intact at 93.0 ± 7.0 % after 24 hrs (*p*= 0.42) and at 83.04 ± 6.0 % 48 hrs later (*p*=0.02). We measured the accumulation

of each glucagon fragment #1 to 16 (described in Table S1). The most abundant fragments (# 1, 3, 14 and 15) were the byproducts of aspartyl peptide cleavage. Four of the reported fragments could not be detected in the degradation process (# 6, 7, 11 and 12). The rest were byproducts of either glutaminyl deamidation or aspartyl peptide cleavage or both processes concurrently. We present the remaining glucagon and the sum of all its observed fragments in Figure 1. To note that the fragment intensity is a relative value with the possibility of certain fragments ionizing better than glucagon itself which may over represent the reality. Also, the observed intensity of each degradation fragment was very low (Figure S2), therefore the documented fragments may not be the sole source of glucagon diminution in time while adsorption and precipitation could be other likely explanations.

Fibrillation is minimal and bioactivity is preserved for glucagon with its current use in the artificial pancreas system

Peaks for Trp intrinsic fluorescence ranged from 344 to 352 nm for all tested conditions (S0-S12 detailed in Fig S1). While blue shifts to peaks of 334 ± 2.8 nm were observed with aged glucagon samples that were kept for 30 days at 4°C, reagent buffer solutions with no added glucagon showed peaks that are 326.7 ± 2.3 nm (Fig 2). Peak wavelengths did not differ significantly for S1-S4, S5-S8 and S9-S12 when each set of samples was compared to reconstituted glucagon at T0 (S0), $p = 0.10$, 0.70 and 0.80 respectively but differed significantly in comparison to aged glucagon (30 days at 4°C) and negative buffer, $p = 0.001$, 0.003 and 0.002, respectively (Fig 2).

In the cellular based assay for glucagon receptor activation, exposure of glucagon samples to air bubbles or movement in infusion pump cartridges kept for 24 hrs at 32°C did not adversely affect its bioactivity. No significant shifts in EC_{50} or slopes of the corresponding dose-response curves of these conditions were found in comparison to glucagon stock or freshly reconstituted lyophilized glucagon, $p = 0.13$ (Figure 3). No differences in bioactivity were either observed when the different conditions were tested using glucagon samples kept for 24 hrs ($p = 0.83$) or 48 hrs ($p = 0.63$) at 4°C after reconstitution (Figure 3). Individual EC_{50} comparison is also provided in Figure S3. To note that negative controls (buffer solutions without glucagon) showed responses that are similar to those observed at the plateau of maximal dilutions of the glucagon samples.

Discussion

Dual-hormone artificial pancreas systems that incorporate glucagon to further prevent and treat hypoglycemia are shifting towards long term clinical testing (weeks to months). New glucagon formulations or analogs that would be stable for extended use are either under development or awaiting the results of adequate clinical studies (13, 16, 18, 19). Meanwhile, this report confirms the ability of insulin infusion pump sets to deliver glucagon microboluses accurately, physical and chemical stability (sterility, fibrillation & degradation) and preserved bioactivity of the commercially available glucagon formulation for the intended dual-hormone artificial pancreas clinical use.

Two different commonly used infusion pump sets, in our study, delivered glucagon adequately with comparable precision to insulin infusion. Following standard USP modalities, the sterility of glucagon delivery was also confirmed for up to 48 hrs in the infusion pump. USP specifications for glucagon use (in emergency kits) require a content that is between 65 and 110% of the labelled amount (22). In our study, we have showed a minimal degradation at the end of 24 hrs with over 90% remaining glucagon. Although 83% of the glucagon was intact after 48 hrs in infusion pumps, which would still be considered acceptable by USP specifications, this difference was statistically significant. But more importantly, the USP specifications apply to the 1mg dose of emergency kit glucagon which leads to supra-physiologic levels. In contrast, mini-boluses of glucagon are administered (microgram range) in the context of the artificial pancreas (9). Therefore, we recommend against keeping glucagon for 48 hrs in the infusion pumps since a narrower range for degradation should be accepted with mini-dosing. The majority of the degradation fragments described by Joshi et al. at acidic pH were detected except for four fragments (11). This can be due to differences in temperature settings with a higher heat stress (60 °C) resulting in more degradation byproducts. To note that degradation may not be the sole reason for glucagon loss while adsorption and precipitation are potential players (Fig 2), which would be more pronounced at 48 hrs as well.

Glucagon is known to fibrillate under acidic conditions possibly interfering with pump delivery but most importantly increasing the potential for cytotoxicity (12, 13, 23) . For up to 24 hrs in infusion pumps, glucagon did not show any gel formation to the naked eye or any signs of significant fibrillation through Trp fluorescence shift assays under any of the

tested physical conditions including storage at 4°C for 24 hrs or 48 hrs before use. Glucagon forms random coils of α -helices in aqueous solutions that would transition to β -sheet structures with time (21). Several methods in addition to Trp shift assay have been suggested for peptide fibrillation assessment such as transmission electronic microscopy TEM, Thioflavin T binding assay and circular dichroism analysis among others (24). Often a combination of different methods are used in extensive studies dedicated solely to studying peptide fibrillation processes (21, 24). Advanced visual assays like TEM may be more precise at detecting first signs of fibrillation than fluorescence shift assays (16). While we have relied on Trp shift assay which may have missed some degree of fibrillation, our results are congruent with a study by Onoue et al. who used different methods including TEM (12). Authors have shown that in acidic solutions, glucagon would fibrillate quickly at concentrations exceeding 2.5 mg/dl while it was free of fibrils for up to 24 hrs at 1mg/dl but with extended aging, glucagon would fibrillate regardless of lower concentrations (12). Both fibrillation and degradation are expected to affect the bioactivity of glucagon. In our study, despite showing no significant fibrillation or degradation after 24 hrs of incubation in an infusion set, the preservation of glucagon potency in these settings needs to be confirmed. Previous studies failed to show a decrease in bioactivity when fibrillated glucagon was used in animals (commercial glucagon formulation aged up to 7 days) (25, 26). A shift in bioactivity was, however, observed in cellular bioassays of glucagon degraded at alkaline pH (10). This was mostly marked for fragments deamidated on Gln 3 and/or isomerized on Asp 9 while it was unpredictable for other degradation fragments (10). Our spectrometry analysis detected fragments with Gln 3 deamidation (fragment 10) but at very low levels (fig S2). The PKA cell-based assay used in our study cannot differentiate the effect of fibrillation or degradation separately, but is a proven useful tool to assess overall glucagon potency (13, 27). We have tested physical conditions that could possibly affect glucagon bioactivity; temperature of 32°C to simulate a skin temperature close to which the pump is worn, movement to imitate a person's activity and air bubbles in the setting of an infusion set kept for 24 hrs. All of these did not affect glucagon bioactivity (Fig 2). We have further demonstrated that storing part of the reconstituted glucagon at 4°C for 24 hrs and 48 hrs before use in the pump did not affect its bioactivity. Over half of the 1mg glucagon reconstituted from an emergency kit is often wasted since only intermittent

mini-boluses are administered in the artificial pancreas (9). Our results therefore suggest the possibility of minimizing glucagon wasting and cutting down the high cost associated with glucagon use in long-term research trials.

Conclusion

Awaiting stable and clinically safe new glucagon formulations, this report confirms the stability of commercially available glucagon when used for 24 hrs under different physical conditions associated with use in the artificial pancreas setting. The possibility of storing reconstituted glucagon at 4°C for 24 hrs and 48 hrs before pump use has also been demonstrated which could potentially downsize the costs associated with glucagon use in the long-term clinical trials.

Acknowledgement

We would like to acknowledge the guidance of Dr W Kenneth Ward on the choice of the cell-based bioassay and the assistance of our laboratory members; Mrs. Diane Mignault, Mrs. Annie Tardif and Mrs. Melika Forde Lewis. We equally acknowledge PhenoSwitch Bioscience Inc., QC, Canada and Sterigen Inc., QC, Canada for their assistance in spectrometry and sterility analyses, respectively. This study was supported by funds from Canadian Diabetes Association and NIH grant number 1DP3DK106930-01, Fondation J-A De Sève Chair held by R R-L, and Canadian Institutes of Health Research and Fonds de Recherche Santé Québec scholarships held by NT. Glucagon and insulin were in-kind contributions from Eli Lilly Canada and Novo Nordisk, respectively.

Disclosure Statement

R R-L has received consultant's or speaker's honorariums or grants from Abbott, Amgen, AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, and Valeant, RRL has also a patent for type 2 diabetes biomarkers, extending life of catheters and intellectual property for artificial pancreas.

The other authors declare no competing interests.

References

Haidar A, Smaoui MR, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The

1. Schade DS, Woodside W, Eaton RP. The role of glucagon in the regulation of plasma lipids. *Metabolism*. 1979;28(8):874-86.
2. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-805.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. GLUCACON (rDNA Origin) Product Monograph. In: Inc. ELC, editor. 2012.
8. GLUCAGEN® HYPOKIT Product Monograph. In: Nordisk N, editor. 2016. p. 1-36.
9. 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.
10. Caputo N, Castle JR, Bergstrom CP, Carroll JM, Bakhtiani PA, Jackson MA, et al. Mechanisms of glucagon degradation at alkaline pH. *Peptides*. 2013;45:40-7.

11. Joshi AB, Rus E, Kirsch LE. The degradation pathways of glucagon in acidic solutions. *Int J Pharm.* 2000;203(1-2):115-25.
12. 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.
13. Jackson MA, Caputo N, Castle JR, David LL, Roberts CT, Jr., Ward WK. Stable liquid glucagon formulations for rescue treatment and bi-hormonal closed-loop pancreas. *Curr Diab Rep.* 2012;12(6):705-10.
14. Pedersen JS, Flink JM, Dikov D, Otzen DE. Sulfates dramatically stabilize a salt-dependent type of glucagon fibrils. *Biophys J.* 2006;90(11):4181-94.
15. Steiner SS, Li M, Hauser R, Pohl R. Stabilized glucagon formulation for bihormonal pump use. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1332-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Newswanger B, Ammons S, Phadnis N, Ward WK, Castle J, Campbell RW, et al. Development of a highly stable, nonaqueous glucagon formulation for delivery via infusion pump systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):24-33.
20. Taleb N, Haidar A, Messier V, Gingras V, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):13-23.
21. Moorthy BS, Ghomi HT, Lill MA, Topp EM. Structural transitions and interactions in the early stages of human glucagon amyloid fibrillation. *Biophys J.* 2015;108(4):937-48.
22. Official monographs. Glucagon for injection. *USP 37-NF 32.* 2014: 3158-9.
23. Pedersen JS. The nature of amyloid-like glucagon fibrils. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1357-67.

24. Ghodke S, Nielsen SB, Christiansen G, Hjuler HA, Flink J, Otzen D. Mapping out the multistage fibrillation of glucagon. *FEBS J.* 2012;279(5):752-65.
25. El-Khatib FH, Jiang J, Gerrity RG, Damiano ER. Pharmacodynamics and stability of subcutaneously infused glucagon in a type 1 diabetic Swine model in vivo. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(2):135-44.
26. Ward WK, Massoud RG, Szybala CJ, Engle JM, El Youssef J, Carroll JM, et al. In vitro and in vivo evaluation of native glucagon and glucagon analog (MAR-D28) during aging: lack of cytotoxicity and preservation of hyperglycemic effect. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1311-21.
27. Almholt K, Tullin S, Skyggebjerg O, Scudder K, Thastrup O, Terry R. Changes in intracellular cAMP reported by a Redistribution assay using a cAMP-dependent protein kinase-green fluorescent protein chimera. *Cell Signal.* 2004;16(8):907-20.

Figure 1 . Degradation of glucagon kept in infusion pump sets at 32 °C with movement for 24 and 48 h using LC-MS/MS, n= 3. LC-MS/MS is liquid chromatography with tandem mass spectrometry

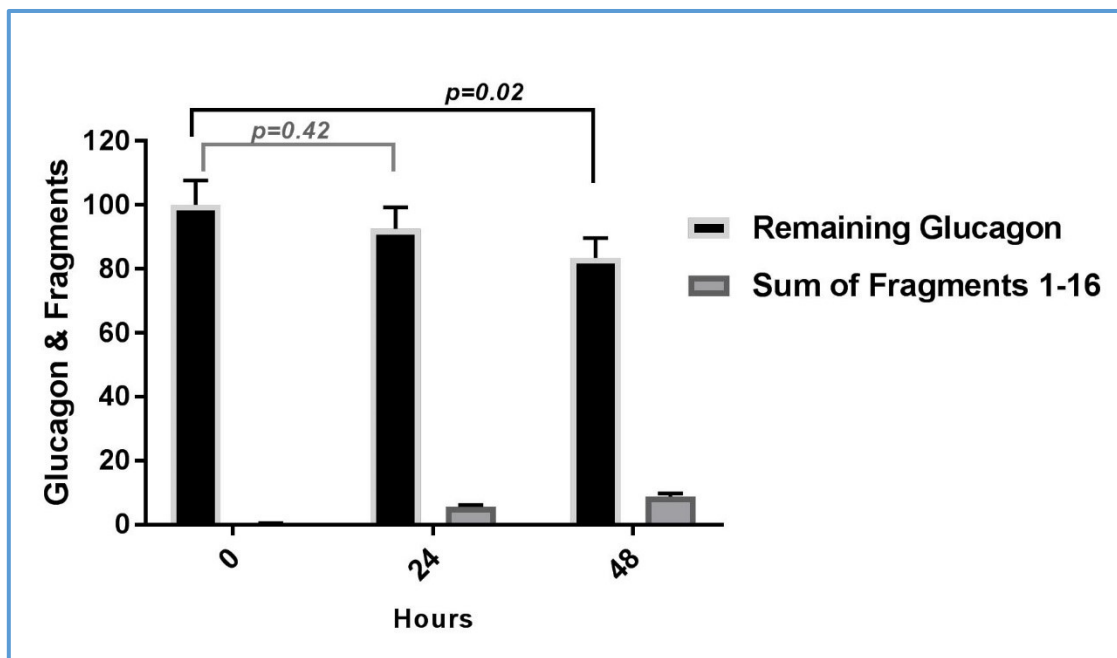


Figure 2. Intrinsic tryptophan fluorescence shift assay. Peak wavelengths for glucagon samples tested at different physical conditions. M is for movement and B is for air bubbles. Samples are incubated in infusion pump sets for 24 h at 32 °C immediately post reconstitution for S1-S4, 24 h post incubation at 4V for S5-S8, and for 48 h post incubation at 4 °C for S9-S12. Aged glucagon is kept for 30 days at 4 °C, n=3

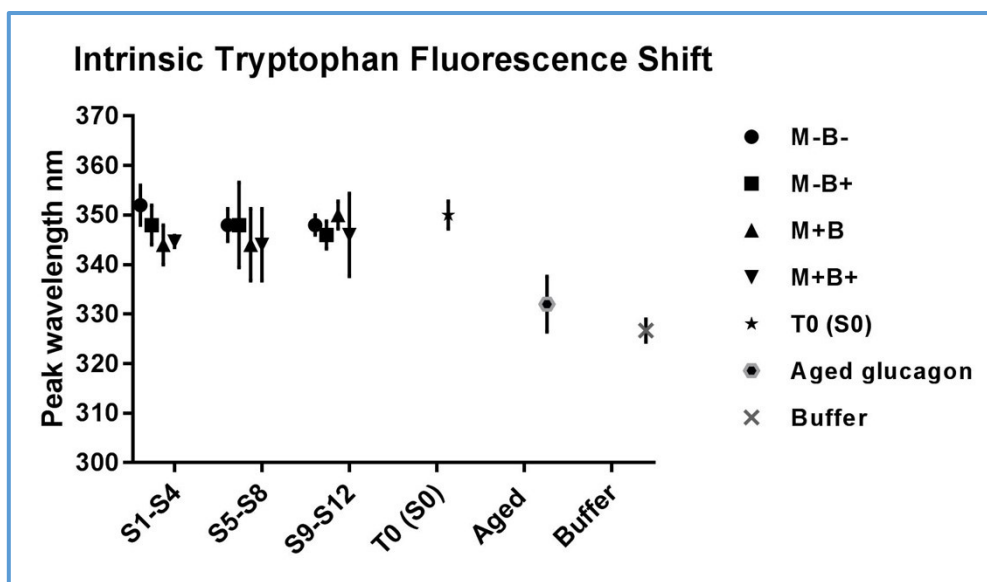
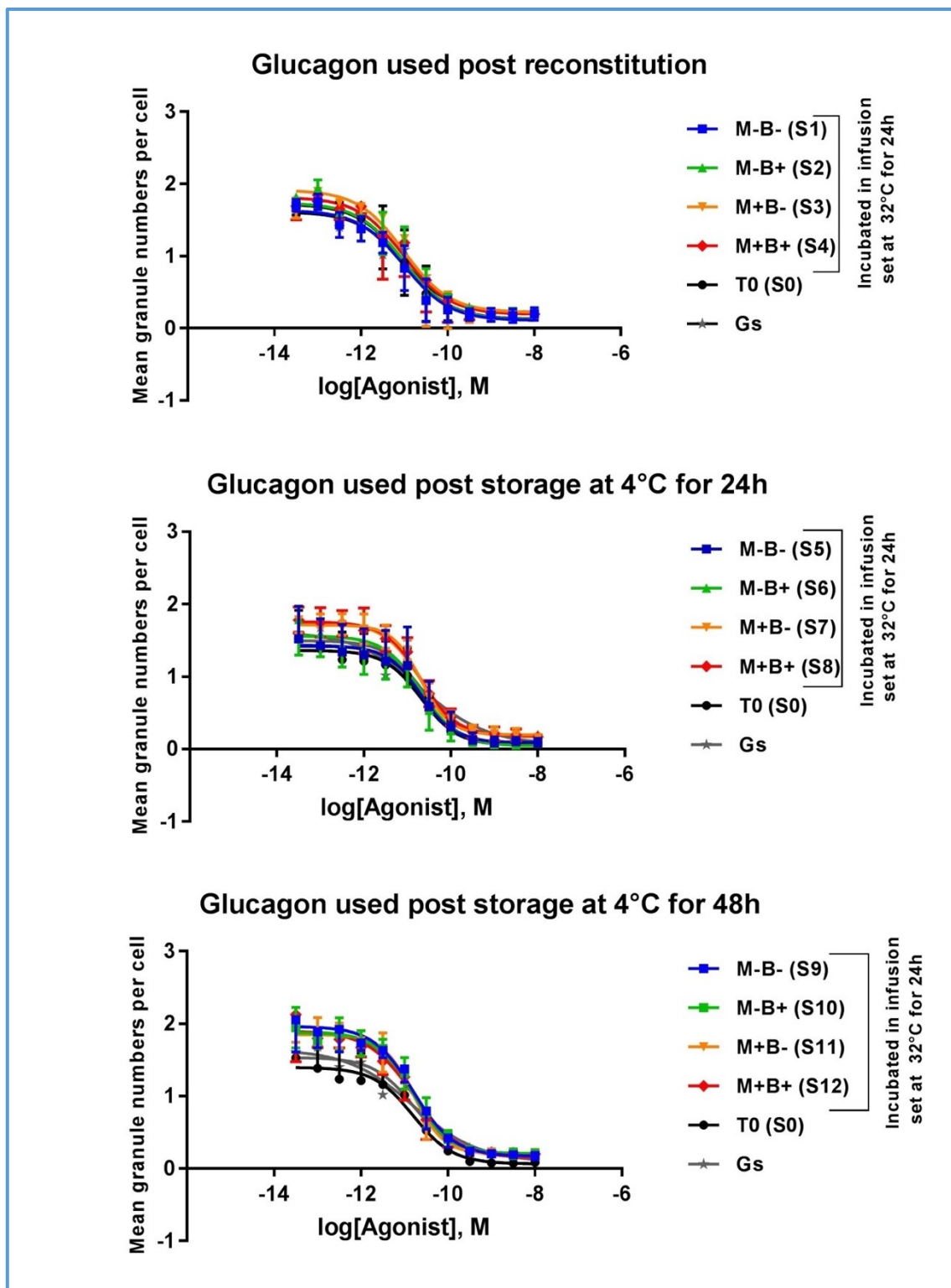


Figure 3. In vitro cellular based bioactivity assay. Dose-response curves for glucagon samples tested at different physical conditions. M is for movement and B is for air bubbles, n=4



Supplementary Table S1. Description of Glucagon and Its Degradation Fragments Studied Through Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry

		Modification	Position	Parent ions (m/z)	MRM MS/MS ions	
Glucagon	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT (1-29)	-	-	871,4362	1040,1457	1083,8248
Glucagon Internal Standard- (IS)	(¹³ C ₆] Leu ¹⁴)-Gluc	LeuC13	14	873,1918	1042,4859	1086,1655
Fragment 1*	FVQWLMNT (22-29)	-	-	519,7731	805,440655	
Fragment 2	FVEWLMNT (22-29)	Glutaminyl deamidation	24	520,2495	806,39056	
Fragment 3*	SRRAQDFVQWLMNT (16-29)	-	-	584,9749	637,8094	
Fragment 4	SRRAQDFVEWLMNT (16-29)	Glutaminyl deamidation	24	876,9533	638,306	
Fragment 5	YSKYL (10-14)	-	-	337,1923	510,29223	
Fragment 6	TSKYLDSRRAQDFVQWLMNT (10-29)	-	-	Not observed	-	
Fragment 7	TSKYLDSRRAQDFVEWLMNT (10-29)	Glutaminyl deamidation	24	Not observed	-	
Fragment 8	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVEWLMNT (1-29)	Glutaminyl deamidation	24	697,3450	Note: A transition couldn't be selected for this parent ion since glucagon isotopic distribution interfere with the m/z of this Deamidated compound	
Fragment 9	HSQGTFTSD (1-9)	-	-	490,2239	658,29435	
Fragment 10	HSEGTFTSD (1-9)	Glutaminyl deamidation	3	490,7218	760,32605	Sole peptide monitored with deamination appears to be present from start.
Fragment 11	YLDSRRAQD (10-21)	-	-	Not observed	-	
Fragment 12	YLDSRRAED (10-21)	Glutaminyl deamidation	20	Not observed	-	
Fragment 13	YSKYLD (10-15)	-	-	394,7070	625,31917	
Fragment 14*	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQD (1-21)	-	-	616,5567	511,22594	
Fragment 15*	HSQGTFTSDYSKYLD (1-15)	-	-	583,9470	990,44147	
Fragment 16	HSQGTFTSDYSKYL (1-14)	-	-	545,6043	875,41453	

*4 most abundant fragments at 48h

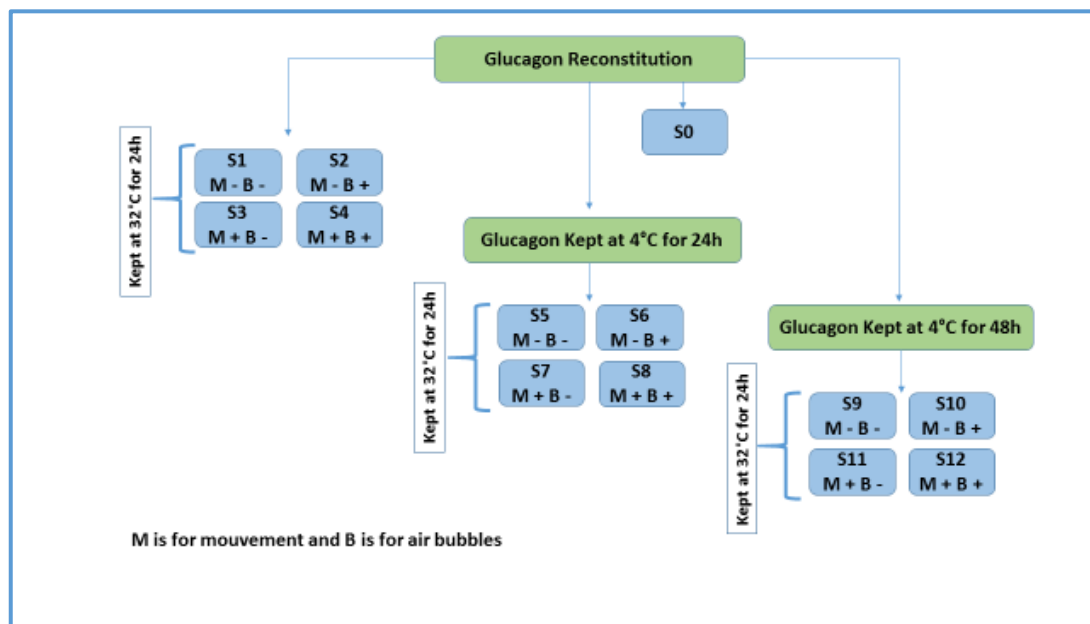
Supplementary Table S2. Validation and Glucagon Sterility Testing

Growth	Aspergillus niger ATCC 16404		Bacillus subtilis ATCC 6633		Candida albicans ATCC 10231		Negative Control (TSB)
	Glucagon	Control (+)	Glucagon	Control (+)	Glucagon	Control (+)	
Day 1	-	-	-	-	-	-	-
Day 2	-	-	-	-	-	-	-
Day 5	+	+	+	+	+	+	-
Growth	Clostridium sporogenes ATCC 11437		Pseudomonas aeruginosa ATCC9027		Staphylococcus aureus ATCC6538		Negative Control (FTM)
	Glucagon	Control (+)	Glucagon	Control (+)	Glucagon	Control (+)	
Day 1	-	-	+	+	+	+	-
Day 2	+	+	+	+	+	+	-

Glucagon testing after reconstitution and retrieval from infusion set at times	Method used	Report after 14 days incubation
0h	USP 39 <71>	Sterile- no growth
12h	USP 39 <71>	Sterile- no growth
24h	USP 39 <71>	Sterile- no growth
48h	USP 39 <71>	Sterile- no growth

TSB is Tryptic Soy Broth, FTM is for Fluid Thioglycollate Medium. TSB tubes were incubated at 20-25 °C and TFM tubes at 30-35°C for a maximum of 5 days.

SUPPLEMENTARY FIG. S1. Glucagon conditions tested for fibrillation and bioactivity.



Supplementary Table S3. Accuracy of Glucagon Delivery Through Subcutaneous Infusion Pump Systems

Glucagon Delivery	Pump used	Expected weight (mg)	Actual weight (mg)	Mean Relative difference of actual versus expected weights (%)
12 boluses of 0.5 units	Medtronic	60	58.621 +/- 0.686	-2.30
12 boluses of 0.5 units	Medtronic	60	57.764 +/- 0.705	-3.73
12 boluses of 0.5 units	Accu-Chek	60	59.319 +/- 0.38	-1.14
12 boluses of 0.5 units	Accu-Chek	60	58.196 +/- 0.957	-3.01
10 boluses of 1.0 units	Medtronic	100	100.338 +/- 1.223	+0.34
10 boluses of 1.0 units	Medtronic	100	100.895 +/- 0.379	+0.89
10 boluses of 1.0 units	Accu-Chek	100	99.946 +/- 0.275	-0.05
10 boluses of 1.0 units	Accu-Chek	100	99.684 +/- 0.447	-0.32
5 boluses of 3.0 units	Medtronic	150	150.715 +/- 1.226	+0.48
5 boluses of 3.0 units	Medtronic	150	149.32 +/- 3.624	-0.45
5 boluses of 3.0 units	Accu-Chek	150	149.299 +/- 0.436	-0.47
5 boluses of 3.0 units	Accu-Chek	150	149.73 +/- 2.022	-0.18
6.0 units infusion over 4h	Medtronic	60	60.183 +/- 1.235	+2.76
6.0 units infusion over 4h	Accu-Chek	60	60.507 +/- 0.406	-1.41
Insulin Delivery	Pump used	Expected weight (mg)	Actual weight (mg)	Mean Relative difference of actual versus expected weights (%)
12 boluses of 0.5 units	Medtronic	60	60.710 +/- 0.741	+1.18
12 boluses of 0.5 units	Medtronic	60	59.036 +/- 0.248	-1.61
12 boluses of 0.5 units	Accu-Chek	60	59.256 +/- 1.088	-1.24
12 boluses of 0.5 units	Accu-Chek	60	59.130 +/- 1.321	-1.45
10 boluses of 1.0 units	Medtronic	100	98.635 +/- 0.492	-1.36
10 boluses of 1.0 units	Medtronic	100	98.839 +/- 0.469	-1.61
10 boluses of 1.0 units	Accu-Chek	100	97.929 +/- 0.136	-2.07
10 boluses of 1.0 units	Accu-Chek	100	98.37 +/- 0.281	-1.63
5 boluses of 3.0 units	Medtronic	150	148.61 +/- 0.425	-0.93
5 boluses of 3.0 units	Medtronic	150	149.113 +/- 0.23	-0.59
5 boluses of 3.0 units	Accu-Chek	150	148.797 +/- 0.617	-0.80
5 boluses of 3.0 units	Accu-Chek	150	149.169 +/- 0.345	-0.55
6.0 units infusion over 4h	Medtronic	60	60.183 +/- 1.235	+0,30

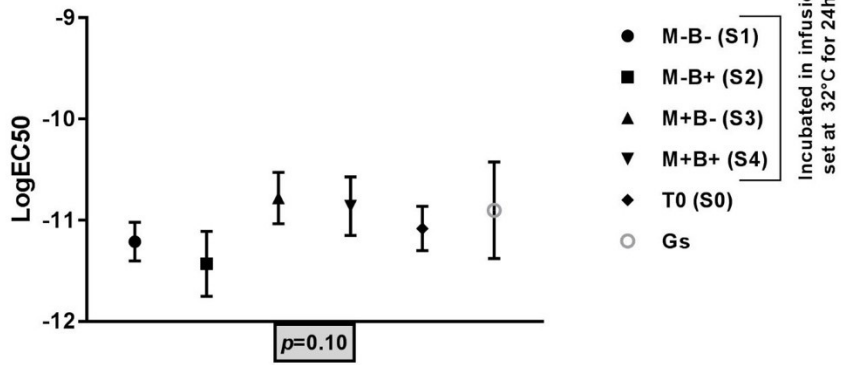
6.0 units infusion over 4h	Accu-Chek	60	60.507 +/- 0.406	+0.85
----------------------------	-----------	----	------------------	-------

SUPPLEMENTARY FIG. S2. Abundance of each detected fragment of glucagon (orange) along the main glucagon molecule (blue), n = 3.

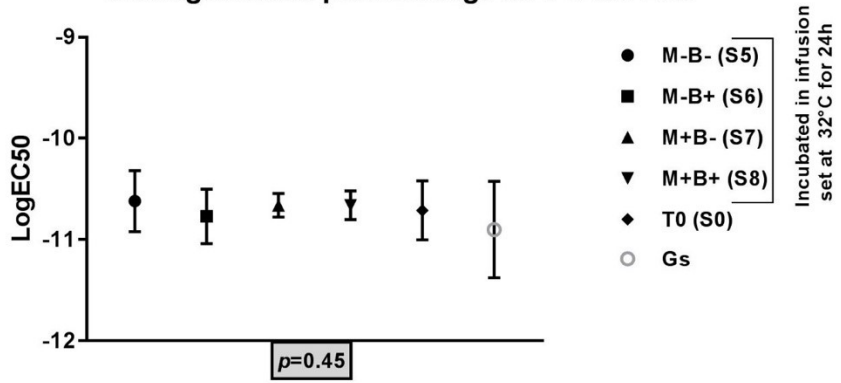


SUPPLEMENTARY FIG. S3. Bioactivity glucagon testing, EC50 comparisons, n = 4.

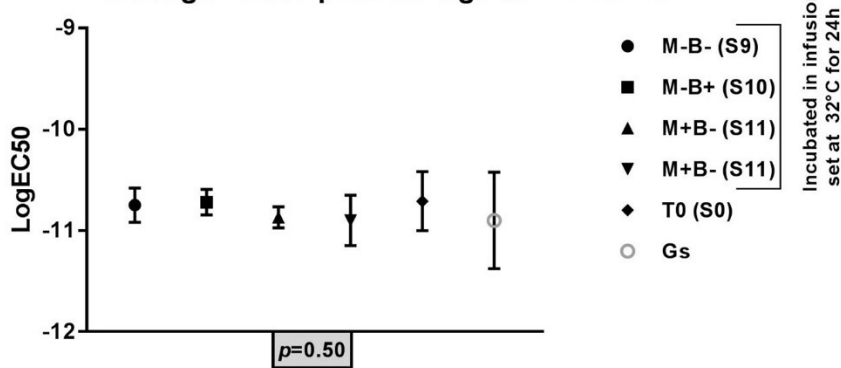
Glucagon used post reconstitution



Glucagon used post storage at 4°C for 24h



Glucagon used post storage at 4°C for 48h



7.7 Article 7: Glucagon in the artificial pancreas systems; potential benefits and safety profile of future chronic use.

Statut: Publié dans Diabetes Obesity and Metabolism

Référence : *Diabetes Obes Metab*, 2017 Jan;19(1):13-23.

Title: Glucagon in the artificial pancreas systems; potential benefits and safety profile of future chronic use.

Authors: Nadine Taleb^{1,2}, Ahmad Haidar^{3,4}, Virginie Messier¹, Véronique Gingras^{1,7},

Laurent Legault⁵, Rémi Rabasa-Lhoret^{1,6,7}

¹Institut de recherches cliniques de Montréal

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

³Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, McGill University

⁴Division of Endocrinology, Faculty of Medicine, McGill University

⁵Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre

⁶Montreal Diabetes Research Center

⁷Nutrition Department, Faculty of Medicine, Université de Montréal

Correspondance to:

Dr. Rémi Rabasa-Lhoret

Running Title: Chronic glucagon use in the artificial pancreas

Word count: Abstract 241. Main text 5010.

One table, two figures and 130 references.

ABSTRACT:

The role of glucagon in the pathophysiology of diabetes has long been recognized while its approved clinical use has so far been limited to the emergency treatment of severe hypoglycaemia. A novel use of glucagon as intermittent mini-boluses is proposed in the dual-hormone version (insulin and glucagon) of the external artificial pancreas. Short-term studies suggest that glucagon incorporation has the potential to further decrease the hypoglycaemic risk and improve the overall glucose control. However, long term potential safety and benefits need to be investigated given its recognised systemic effects of glucagon. In this report, we review the available animal and human data on the physiologic functions of glucagon as well as its pharmacological use according to dosing and duration (acute and chronic). Other than its main role in hepatic glucose metabolism, glucagon affects the cardiovascular, renal, pulmonary and gastrointestinal systems. It has a potential role in weight reduction through its central satiety function and increase in energy expenditure. Most of the pharmacological studies investigating the effects of glucagon have used doses exceeding 1mg, in contrast to the mini-boluses used in the artificial pancreas. The available data is reassuring but comprehensive human studies using small but chronic glucagon doses that are close to the physiologic ranges are lacking. We propose a list of parameters that could be monitored during the long-term trials of the artificial pancreas. Such trials are expected to answer the questions about the risk-benefit ratio of chronic glucagon use.

INTRODUCTION

Though discovered long ago, glucagon continues to emerge with renewed facets and potentials for the treatment of metabolic disorders, particularly diabetes [1,2]. Recently, it has been incorporated in the development of artificial pancreas systems, a highly promising treatment modality for diabetes. The artificial pancreas operates by a dynamic closed loop strategy; glucose sensor readings are continuously fed into an intelligent algorithm which commands the rates of the hormonal infusion pumps [3]. Glucagon and insulin are both used in the dual-hormone artificial pancreas whereas only insulin is administered in the single-hormone system [4]. Glucagon is used for its main action in counteracting insulin effects, predominantly in the liver, to prevent and/or treat hypoglycaemia and possibly to permit more aggressive insulin replacement [4,5]. In contrast to the classically approved 1 mg subcutaneous dose for emergency treatment of severe hypoglycaemia, it is typically being given intermittently as mini-boluses (0.033 to 0.82 mg/day) to treat or prevent hypoglycaemic episodes [6].

Both single- and dual-hormone artificial pancreas systems have shown a tighter glucose control and, in most studies, a decreased time in hypoglycaemia [7–11] compared to conventional pump therapy. Few short term studies have recently provided a direct comparison of single and dual-hormone artificial pancreas systems suggesting added benefits of glucagon in glucose control and reduction of hypoglycaemic risks [12–14]. No major side effects in relation to glucagon administration in the dual-hormone artificial pancreas short term studies have been reported to date, except for few reports of gastrointestinal symptoms in some studies [11–15]. With the automation of artificial pancreas systems, larger and long-term trials are becoming possible to test the efficacy of the different versions. These studies are expected to specifically weigh the added clinical benefits against the increased complexity and costs associated with glucagon incorporation as well as assess the safety of chronic glucagon use [16].

In this review, we focus on the known systemic effects of glucagon to explore its potential benefits as well as address safety issues of chronic glucagon use as proposed in the dual-hormone artificial pancreas systems. Accordingly, we propose some health parameters that we recommend to monitor during the long-term trials.

GLUCAGON BIOSYNTHESIS AND SECRETION

Biosynthesis. Glucagon is a 29 amino acid polypeptide hormone produced by the alpha cells of the pancreatic islets of Langerhans. It is encoded by the pre-proglucagon gene then processed from the proglucagon protein by the tissue proprotein convertase 2 PC2 and stored in cytoplasmic vesicles [4,17].

Secretion. The exact physiology of glucagon secretion is not fully understood despite many decades of research. It is known to be mainly stimulated by hypoglycaemia and nutrient intake with evidence pointing to increased glucagon levels under sepsis and inflammatory stimuli such as interleukin-6 and endotoxin [18,19]. The main mechanisms that modulate glucagon secretion are intrinsic glucose and nutrient sensing by alpha cells, autocrine and paracrine factors within the islets of Langerhans and through the autonomic nervous system. It is still controversial whether alpha cells directly sense glucose or mainly respond to beta cells and/or neuronal effects [20]. Different mechanisms for glucose sensing are suggested, with the most supported one involving an ATP-dependent K^+ channel; whereby elevated glucose levels reduce α -cell electrical activity and glucagon secretion by inhibiting voltage gated ion channel activities and α -cell exocytosis [21–23]. Recently, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2)- mediated glucose sensing by the alpha cells has been described; SGLT-2 is expressed in pancreatic alpha but not beta cells and exerts an inhibitory effect on glucagon release [24]. The main modulators of glucagon secretion are summarized in figure 1.

Plasma glucagon levels. Differences in plasma concentrations are observed among published studies where a trend of higher values is seen with the use of old assays. Normal fasting plasma glucagon levels are reported to range from 50-150 pg/ml [15]. In general, glucagon levels increase in response to hypoglycaemia, fasting states, exercise, and protein rich meals. Glucagon levels decrease post carbohydrate rich meals and hyperglycaemic states. The resulting metabolic responses will depend on the changes in both glucagon and insulin. The molar ratio of insulin to glucagon was reported to be higher than three after an overnight fast, lower than one after a period of three days of fasting and around 70 post meals [25].

Glucagon in Diabetes. Glucagon is known to be dysregulated in diabetes which is increasingly viewed as a multi-hormonal disease [26]. The diurnal rhythm of glucagon is significantly reduced in patients with diabetes maintaining an I/G ratio at values close to the fasting state in healthy normoglycemic subjects [25,27].

A) In response to hypoglycaemia. The glucagon response to hypoglycaemia decreases gradually with time; a pathological process described in patients with long standing type 2 diabetes (T2D) [28] and earlier, within the first year of diagnosis, in patients with T1D [29]. Glucagon response to other stimuli such as arginine is preserved, so the observed release defect is specifically related to hypoglycaemia. This process is explained mainly by beta cell failure [30] and worsened by repeated iatrogenic hypoglycaemic events which alter the sympatho-adrenal and neuronal stimulation of glucagon release in response to hypoglycaemia [31,32]. Studies in type 1 diabetes patients either report a blunted glucagon response or an insufficient increase with shorter duration of the disease; for example, in one study (mean diabetes duration of 3.3 years) no increase in mean glucagon levels (baseline 50 pg/ml) was reported [33]. In another study (diabetes duration of 1.8 yrs), a mild increase up to 68 pg/ml was reported in patients with T1D in comparison to 96 pg/ml in age matched healthy controls [29]. In the latter study, a response that is higher than 3 standard deviations from baseline was seen in only 7% of patients vs. in 83% of control subjects [29].

B) In response to hyperglycaemia. Patients with diabetes have been found to have either relative (in the setting of hyperglycemia) or absolute basal and postprandial increased glucagon levels [34,35]. In type 1 diabetes, the role of beta-cell failure is again suspected to be the main culprit since the extent of inappropriate elevation in glucagon levels correlates inversely with the decline in c-peptide levels and worsening of glycemic control [36,37]. Unger et al reported higher mean fasting glucagon levels in uncontrolled type 1 diabetes patients in comparison to healthy subjects (104 pg/ml versus 57 pg/ml), a difference that is less pronounced in normoglycemic intensively treated patients (149 pg/ml vs. 108 pg/ml, respectively) [25]. Importantly, after a carbohydrate rich meal, despite a wide difference in glucose peak values (19 mmol/l in patients with T1D vs. 7.6 mmol/l in healthy controls) both groups achieved similar glucagon values (124 and 126pg/ml, respectively) [38]. In type 2 diabetes, relative hyperglucagonemia (fasting and postprandial) has also been reported early in the course of the disease at the stage of impaired glucose tolerance

before a diagnosis of diabetes [39,40]. Whether this defect in glucagon suppression plays a significant role in the progression to diabetes is still debatable.

GLUCAGON ACTIONS

Glucagon exerts its function by binding to a 7 transmembrane G-protein coupled receptor which is widely expressed in many systems and organs including the liver, brain, kidney, heart, intestines and adipocytes [41]. The main actions of glucagon are illustrated in figure 2. In most tissues, glucagon action results from the activation of adenylyl cyclase and increased c-AMP production [4].

Glucose metabolism in the liver

Liver is the main site of endogenous glucose production while the kidney and intestine may contribute mainly in states of starvation [42,43]. Glucagon is the principal stimulator of hepatic glucose production; firstly it activates glycogenolysis followed by gluconeogenesis while suppressing glycogenesis and glycolysis through key rate limiting enzymes of these processes [42,44,45]. In normal physiology, the effect of glucagon is tightly linked to that of insulin so that delicate and timely changes in both hormones in the portal system direct the hepatic control of glucose metabolism [26,46]. In diabetes, this balance is altered due to hepatic resistance to insulin and glucagon actions and to insulin insufficiency and beta cell failure [47]. The relation between insulin and glucagon levels is further complicated in the setting of exogenous treatment in the artificial pancreas. Glucagon mini-boluses may not be effective in increasing endogenous glucose production with concomitant high insulin infusion rates [48].

One of the metabolic effects of hepatic glucagon dysregulation in diabetes, is the alteration in glycogen storage. After meals, patients with T1D not only fail to suppress endogenous glucose production but also show a defect in hepatic glycogen accumulation [49]. This is mostly observed in poorly controlled patients who present reduction in both glycogen synthesis and breakdown with a net decrease in storage. Though improved with intensive glucose control aiming for euglycaemia, the defect in glycogen storage has not been normalized in the conducted short term trials [50].

Using pharmacological doses of glucagon, chronic exposure has been explored using animal models and showed increases in liver glycogen content, this in contrast to an

expected storage depletion [51]. For example, daily glucagon given to rabbits and rats for 6 months increased their hepatic glycogen stores with no increase in total liver weight or glucose levels [52]. In humans, a recent study investigated the effect of repeated doses of glucagon over a short period (a total of 1.1 mg over 16 hours) in a small sample of patients with T1D to simulate its administration in the artificial pancreas. The glycogen stores were not affected by these repeated dosages nor was the hyperglycemic response to glucagon [53]. The absence of longer and larger human trials necessitates extensive research in this area. The aim should be to measure insulin and glucagon sensitivity/resistance, glucose flux and glycogen stores in the long term dual-hormone artificial pancreas studies.

Exogenous glucagon use for the treatment of hypoglycaemia

Hypoglycaemia in patients with diabetes often results from excessive endogenous (e.g. sulfonylurea induced) or exogenous insulin that cannot be physiologically suppressed and/or counter-balanced by endogenous glucagon. Typically exogenous glucagon treatment at an empirically established dose of 1 mg has been reserved for the treatment of severe hypoglycaemia in which the patient is unable to ingest carbohydrates [54]. The 1 mg dose was found to result in supra-physiological peripheral levels of glucagon and to be associated with significant side effects such as nausea and vomiting [55]; Blauw et al, reported median plasma glucagon concentrations of 4525 pg/ml in adult patients with T1D who received 1 mg s/c glucagon at 2.8 mmol/l glucose levels [56]. Smaller glucagon doses (down to 0.1 mg) also proved to be clinically sufficient in both adult and pediatric patients. The recommended glucagon doses for pediatric use have been recently decreased to 10ug per year of age [56–58].

Accordingly in the artificial pancreas, glucagon is intermittently given as mini-boluses and used to prevent and/or treat hypoglycaemia in the context of pre-emptive significant reduction or complete suspension of insulin infusion [3,6]. Despite general similarities, the dual-hormone artificial pancreas algorithms systems adopt varied ranges of glucagon dosing and timing of administration in response to concomitant blood glucose, insulin on board or infusion, distance from meals etc. Differences up to 10 fold in glucagon dosing have been observed between various algorithms resulting in mean glucagon concentrations during the day varying from 40 to 195 pg/ml [6,13,15,59–62]. In the studies that reported glucagon concentrations, levels were within the normal fasting physiologic levels and thus

50-fold lower than concentrations reached after a 1mg dose [6,56]. These mean glucagon concentrations are lowest in the algorithms using less aggressive insulin delivery [12,60]. In such algorithms and in the context of insulin infusion suspension for around 40 minutes, a glucagon mini-dose (median of 0.014 mg per bolus) was able to prevent further drop in glucose levels without inducing hyperglycemia [8]. Whether differences among the different algorithms in glucagon administration and resulting diurnal circulating levels have an impact on the benefits and safety profiles of chronic glucagon use will need to be investigated in future long term trials.

The pharmacokinetics of exogenous insulin and glucagon have been suggested to be related by data analysis on a small number of patients. Patients with slower insulin absorption were found to have slower glucagon absorption [15,63]. Tmax values of glucagon were comparable between different artificial pancreas studies and are lower than those of insulin (mean glucagon tmax of 19 and 23 minutes in comparison to 51 and 70 min for insulin t max) [15,63]. Metabolic clearance rates of glucagon in artificial pancreas studies are as well comparable to what is described with classical use for severe hypoglycemia treatment (median 0.011 ml/kg/min vs. mean of 0.013 ml/kg/min) [63,64]

Lipid metabolism in the liver and adipose tissues:

Glucagon has long been studied for its lipolytic action primarily in the liver [65]. Physiologically, glucagon enhances triglyceride lipolysis to generate free fatty acids (FFA) and, increases hepatic fatty acid oxidation to maintain fuel substrates [65,66]. Longuet et al [66] have shown the need for an intact glucagon receptor (Gcgr) by demonstrating increased fasting triglyceride secretion and decreased fatty acids oxidation in Gcgr knock-out mice. These mice failed to respond to exogenous glucagon administration in contrast to their wild type littermates [66]. Studies where exogenous glucagon was used to study its effect in adipocytes have yielded controversial results with the lipolytic effect varying between different species and doses of glucagon used [65].

Available human studies have mainly investigated the acute effects of exogenous glucagon and showed no net effect on plasma lipid levels in healthy individuals or in patients with T1D [67,68]. Different glucagon doses resulting in 20-40 pg/ml or higher levels of 110-130 pg/ml did not increase interstitial glycerol or FFA measured by abdominal indwelling catheters in healthy individuals [67]. In the setting of a pancreatic clamp (somatostatin, plus

insulin and glucose), basal or high glucagon levels (64.5 and 183.2 pg/ml in healthy men) [69] had no net effect on lipid particle plasma concentration. A decrease in hepatic lipoprotein particles production which was offset by a concomitant decrease in their clearance was noticed only at high glucagon levels [69].

The effect of chronic glucagon administration on lipid metabolism has not been studied in humans but only reported in rat models by Guette et al [70–72]. Subcutaneous glucagon (8 to 20 ug per day) for 8 or 21 days showed a consistent hypolipemic effect with a decrease in plasma triglyceride, cholesterol levels in different nutritional conditions. Detailed analysis showed no effect on liver fat and attributed the plasma hypocholesterolemic effect to an enhanced biliary secretion rate with an unchanged intestinal bile acid pool. Changes in the content of the lipid particles with a reduction in triglyceride content in chylomicrons and VLDL particles concomitant to an increase in triglyceride and decrease of cholesterol mainly in HDL and LDL-2 particles were observed. The main reduction was seen in apo-E rich lipoproteins with an increase of the proportions of apo-B100 in VLDL and LDL-1 particles [70–72].

Although there appears to be no net effect on lipid plasma levels in humans with acute glucagon administration, these levels need to be assessed in the chronic setting of artificial pancreas control. The analysis of any qualitative changes in the composition of the lipoprotein particles would be a useful addition to accurately understand the effect of chronic glucagon use on lipids.

The cardiovascular system:

Glucagon exerts cardio-stimulatory effects, both chronotropic and inotropic, mainly through a cAMP/Protein Kinase A mediated activation in cardiac tissues. Its receptors were found to be mostly concentrated in the sinoatrial node of the atrium and diffusely distributed in the ventricles [73]. It has additional indirect cardiac effects through the release of its metabolite mini-glucagon and catecholamines [74].

With exogenous glucagon administration, human studies have described both inotropic and chronotropic cardiac effects of glucagon but have used high doses exceeding 1mg and have been conducted on small sample sizes of heterogeneous patients. Despite its demonstrated inotropic effect through increasing myocardial contractility and cardiac index, glucagon has

proven to be of limited use in the treatment of cardiogenic shock and heart failure in humans [75,76]. The extent of the chronotropic effect varied according to the characteristics of the tested subjects. For example, mean increases in heart rate by 9 beats per min and in systolic and diastolic pressures by 11mmHg were reported in a study of cardiac patients who received 1- 5 mg of glucagon in different heart chambers or intravenously [74]. Higher increases of 15 beats per minute for heart rate and 30 mmHg for systolic and diastolic blood pressures were observed in healthy young adults treated with 1 mg IV glucagon after an overnight fast [77]. Glucagon has thus long been proposed as a treatment for calcium channel and beta blockers toxicity cases but human data are limited to case reports where the concomitant use of cardiac medications often complicates the analysis of the specific glucagon effect [78,79]. Pharmacologic doses exceeding 1 mg glucagon injections were used in these reports and resulted in variable clinical responses [79,80]. Calcium channel and beta-blockers are commonly used in patients with type 1 diabetes for hypertension and or cardiovascular disease treatment. Thus, the smaller doses of glucagon used in the artificial pancreas systems are unlikely to affect the efficacy of these medications. Of note, glucagon was not given in the setting of hypoglycemia in these reports. Whereas, with glucagon given in doses (0.1, 0.2 and 0,3 mg) to treat insulin induced hypoglycemia in type 1 diabetes patients, heart rates were significantly lower after glucagon than after saline injection used as control [58]. In the light of the available data, heart rate and blood pressure monitoring (e.g. 24 hours monitors) can be beneficial and reassuring.

On the other hand, safety concerns about glucagon use have been raised in the setting of acute ischemic events. Old animal studies showed impaired recovery and increased infarct size with glucagon administration at high doses (5- 20 ug/kg body weight) during ischemic experiments [81,82]. The detrimental glucagon effect on the ischemic myocardium was recently reproduced in non-diabetic mice (glucagon given as 30 ug/kg body weight) and eliminated when these mice lacked the glucagon receptor signaling selectively in their cardiomyocytes [83]. An increase in oxygen demand under the inotropic effect of glucagon, cardiac glycogen depletion or changes in fatty acid oxidation have been proposed to explain glucagon effect during these animal ischemic experiments [81–83]. However, older human studies either showed potential benefit or no effect of glucagon at 1-3 mg in patients with myocardial ischemic disease [84,85]. The recently published EMPA-REG study

demonstrated favorable cardiovascular outcomes with Empagliflozin use, a member of the sodium-glucose transporter 2 inhibitor family (SGLT2 inhibitors). These findings may be indirectly reassuring as a modest but significant (i.e. still in the physiologic range) increase in plasma glucagon is seen with SGLT2 inhibitors use [86]. Even though the available human data does not suggest adverse cardiovascular outcomes, any increase or improvement in ischemic or heart failure events will need to be carefully reported in longer trials of the dual-hormone artificial pancreas. Cardiac imaging sub-studies could also be considered to study the safety of chronic glucagon use.

The effect on potassium:

Different states of potassium balance ranging from hyper to hypokalemia have been described with glucagon administration [87]. During glucagon infusion, an initial rise in potassium levels, attributed to increased outflow of potassium from the liver, at least in part due to glycogenolysis, was seen in animal studies [87,88]. A drop in potassium levels then follows due to intracellular flux under rising opposing insulin, an effect blunted in pancreatectomized animals.

Potassium levels are thus mainly affected by the glucagon/insulin ratio as was further demonstrated in a series of human studies in the absence or presence of diabetes. In situations where insulin secretion was suppressed by somatostatin in healthy humans or was absent such as in patients with T1D, continuous glucagon infusion at physiological levels (total of 0.02 mg over 2 hours) induced a significant rise in potassium levels that started after 30 min by an average of 0.9 ± 0.1 mmol/l [89,90]. In the setting of the dual-hormone artificial pancreas where glucagon is used as mini-boluses without acute changes in insulin levels, the glucagon/insulin ratio is not expected to result in major effects on potassium balance. However, monitoring potassium levels in chronic studies will be an inexpensive and reassuring measure.

The renal system:

Some human studies using 10 ng/kg/min doses of glucagon (resulting in four-fold increase in plasma levels), have demonstrated an effect on renal hemodynamics and an increase in ion excretion mainly natriuresis [91]. Hemodynamically, the increase in glomerular filtration rate is attributed to renal arterial bed vasodilation and consequent rise in renal plasma flow [92]. On the other hand, another study with lower glucagon doses of

5ng/kg/min resulted in mild to no renal effect in healthy volunteers. , At this rate glucagon levels were similar to those achieved after amino acid load and caused a small increase in glomerular filtration rate by 6 % throughout the infusion period and only a transient rise in renal plasma flow [93]. In patients with T1D, a positive correlation was found between the glomerular filtration rate and plasma glucagon levels but this association appears to be mainly driven by poor glycemic control [94,95]. Other factors such as the anti-hypertensive medications, which alter the renal circulation, ion excretion or renin angiotensin system may modulate the associations between renal function and glucagon levels. Monitoring of renal functions including glomerular filtration rates, ion excretion rates and micro-albuminuria would be informative in the long-term dual-hormone artificial pancreas studies.

The pulmonary system

Through its c-AMP mediated smooth muscle relaxation, glucagon was studied for a bronchodilator effect in patients with obstructive pulmonary diseases. Its benefit is modest and appears to be more pronounced with intranasal administration [96–98]. Glucagon has been also described to exert an effect on pulmonary hemodynamics that differs according to the baseline cardiac function; it may mildly increase pulmonary artery pressure and cardiac output in normally functioning hearts while decreasing pulmonary artery pressure and peripheral vascular resistance in cases of heart failure through its positive inotropic effect and decrease in left atrial pressure [99–101]. The available studies do not raise major concerns about the pulmonary safety of glucagon since either absence of adverse effects or mild improvements in obstructive and hemodynamic parameters were reported in clinical studies where doses exceeding 1mg of glucagon have been used.

The central nervous system, food intake and energy expenditure

Glucagon has been reported to cross the blood brain barrier while its receptor is widely distributed in several brain regions supporting a central effect for this hormone [102]. Animal studies point to a central inhibitory role of glucagon to control its own effect on endogenous glucose production, at least partly through the hepatic branch of the vagus nerve. This central negative autoregulation was lost following a three days high fat diet in rats [103].

Glucagon also acts centrally as a satiety factor through the afferent vagal hepatic branch signals and the hypothalamus [104,105]. In healthy humans, acute administration of glucagon (1mg intramuscular) decreased meal size due to dampened feeling of hunger [106]. Longer uses of glucagon given as a pre-prandial 1mg dose (3mg per day) over two weeks in healthy adults resulted in 14% mean reduction in daily caloric intake and moderate weight loss [107]. The body weight changes induced by glucagon may be partly explained by its effect on energy expenditure; it induces thermogenesis through the sympathetic nervous innervation of brown adipose tissue [104]. Acute glucagon infusion resulting in increases of plasma glucagon levels from 160 to 560 pg/ml, along with somatostatin to inhibit insulin effect, increased resting metabolic rate by 15% in healthy subjects [108]. However, no studies investigated the effect of lower doses or chronic glucagon use on energy expenditure.

Potential beneficial effects of glucagon on weight and caloric intake will need to be assessed during the long-term use in the artificial pancreas studies. These effects would be particularly relevant in the context of the rising incidence of overweight and obesity problems in T1D that are associated with a worsening of the cardiometabolic risk profile [109]. Another indirect effect of glucagon on weight is expected to result from the decreased need to consume high caloric snacks to prevent and or treat hypoglycaemic episodes.

Glucagon induced nausea, vomiting and headache

Nausea, vomiting and headaches have been reported as side-effects of glucagon use. They have been attributed to a direct inhibitory effect on gastrointestinal motility. Pharmacological doses of glucagon exceeding 1 mg are used for the radiographic and diagnostic procedures of the gastrointestinal tract since no significant effect on motility are seen at lower doses [110–112]. Another suggested mechanism is through the direct action of glucagon on the brain and/or the hypothalamic-pituitary axis [113,114]. Glucagon can be used to assess the function and adequate responses of the growth hormone GH and ACTH/cortisol axis through its stimulatory effect which is partly due to inducing catecholamine release [115–117]. In a large audit of 500 cases where a 1 mg glucagon stimulation test was used in patients with different types of pituitary diseases, nausea, vomiting and headaches were reported in 20% of cases at 120 and 150 minutes following the injection coinciding with GH and ACTH peaks [116]. These side effects are thus mostly

reported with high doses of glucagon; while up till now, they have not been reported in the short-term dual-hormone artificial pancreas studies using lower doses. Nevertheless, monitoring would be warranted during chronic repeated doses of glucagon by systematically screening for these potential side effects via standardized questionnaires and visual analogue scales.

Glucagon mediators and interactive factors

Recent reports shed the light on the interaction between glucagon and the fibroblast growth factor 21 FGF-21; a member of the growth factor family which is produced by the liver and shares many of the metabolic functions of glucagon [118,119]. In animal studies, the use of glucagon receptor agonist raised FGF21 levels causing hyperglycemia and reduced body fat and plasma cholesterol in wild type but not in mice with glucagon receptor knock-out or FGF-21 deletion [120]. , Glucagon injection in lean human subjects as well as in patients with T1D (resulting in respective glucagon and glucose levels of 355 pg/ml, 11 mmo/l and 340 pg/ml, 7.8 mmol/l) induced a two fold increase in FGF-21 levels [119,120]. Taken together, the available data suggests that glucagon exerts at least part of its various functions through FGF-21 and that monitoring the level of the latter would be pertinent during long-term dual-hormone artificial pancreas studies.

Glucagon seems to play indirect actions through other factors such as Orexin A, which has been shown to interact with glucagon's effect on food intake, energy metabolism as well as glucose and lipid metabolism [121]. Glucagon and Orexin A are both increased during fasting [122] but seem to display mutual inhibitory effects at the pancreas level [123,124]. Orexin A signalling dysregulation is associated with metabolic disorders like obesity and aging but has mainly been linked to sleep disorders such as narcolepsy and sleep apnea [125]. Such sleep disturbances are increased in T2D and in children with T1D and have been associated with frequent awakenings and increased variability of glucose levels at night [126,127]. Monitoring the effect of chronic glucagon administration on Orexin A levels in different settings such as fasting, fed states or sleep during dual-hormone artificial pancreas studies would likely shed more light on those interactions.

SAFETY PROFILE OF GLUCAGON FORMULATIONS

To date, the approved glucagon formulation is a lyophilized powder reconstituted in an acidic aqueous solution for immediate use. However, it has been used differently in the

artificial pancreas via an infusion pump and changed every 24 hours. Glucagon use in the artificial pancreas thus faces the challenge of finding a stable formulation that withstands the aggregation and degradation problems of the commercially available glucagon. [128]. Aggregated glucagon due to fibril formation not only loses its function in vivo but can also be cytotoxic at elevated concentrations [129]. Several options are being investigated to find a stable formulation that is compatible with use in infusion pumps over several days including the use of alkaline solutions, glucagon analogs and excipients that stabilize glucagon at neutral pH [130–132]. The safety profile of new formulations as they become available will also need to be tested according to their potential long-term side effects. This is expected to be more demanding in the case of glucagon analogs in comparison to formulations based on native glucagon.

CONCLUSIONS

The artificial pancreas systems are expected to be useful for many patients with T1D allowing better (less hyperglycemia), safer (less hypoglycemia) and easier (automation) glucose control. Its use could also be expanded to newly diagnosed patients with type 2 diabetes to preserve or restore functional beta cells [133] as well as to patients with long standing type 2 diabetes necessitating intensive insulin therapy. The dual-hormone artificial pancreas version proposes a novel use of glucagon as subcutaneous intermittent miniboluses to further prevent and/or treat mild and severe hypoglycaemia. The available short-term studies have confirmed an additional reduction in the reduced hypoglycaemic risk with the use of glucagon in the artificial pancreas. However, glucagon use is associated with higher costs, increased system complexity and potential long-term safety issues. Available animal and human data are reassuring especially since as plasma glucagon concentrations in the short-term dual-hormone artificial pancreas studies rarely exceeded the physiological fasting ranges with no major safety concerns. Glucagon's effects on reducing caloric intake and increasing energy expenditure could even be beneficial within the context of the growing prevalence of overweight and obesity in patients with T1D [106]. For the long-term dual-hormone artificial pancreas studies, we suggest a list of parameters (Table 1) to be monitored in order to better characterize the potential benefits and safety profiles of chronic glucagon use. We have classified these parameters according to their main relevance as safety risk assessment or reassuring and informative tools. Head-to-head

studies comparing single- and dual-hormone artificial pancreas systems that have similar insulin algorithms will provide the best setting to investigate the specific effects of glucagon addition; however, useful data could be obtained from studies comparing dual hormone pancreas systems to other insulin therapeutic regimens such as multiple injections or continuous insulin pump therapy.

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

Author contributions: NT, AH and RRL designed the review, NT drafted the manuscript, all authors revised the literature, edited and approved the final submitted version of the manuscript.

Figure 1. Factors modulating glucagon secretion, GIP is gastric inhibitory polypeptide, GLP-1 glucagon like peptide 1, GABA gamma-Aminobutyric acid, + sign is for stimulation of and – sign for inhibition of glucagon secretion.

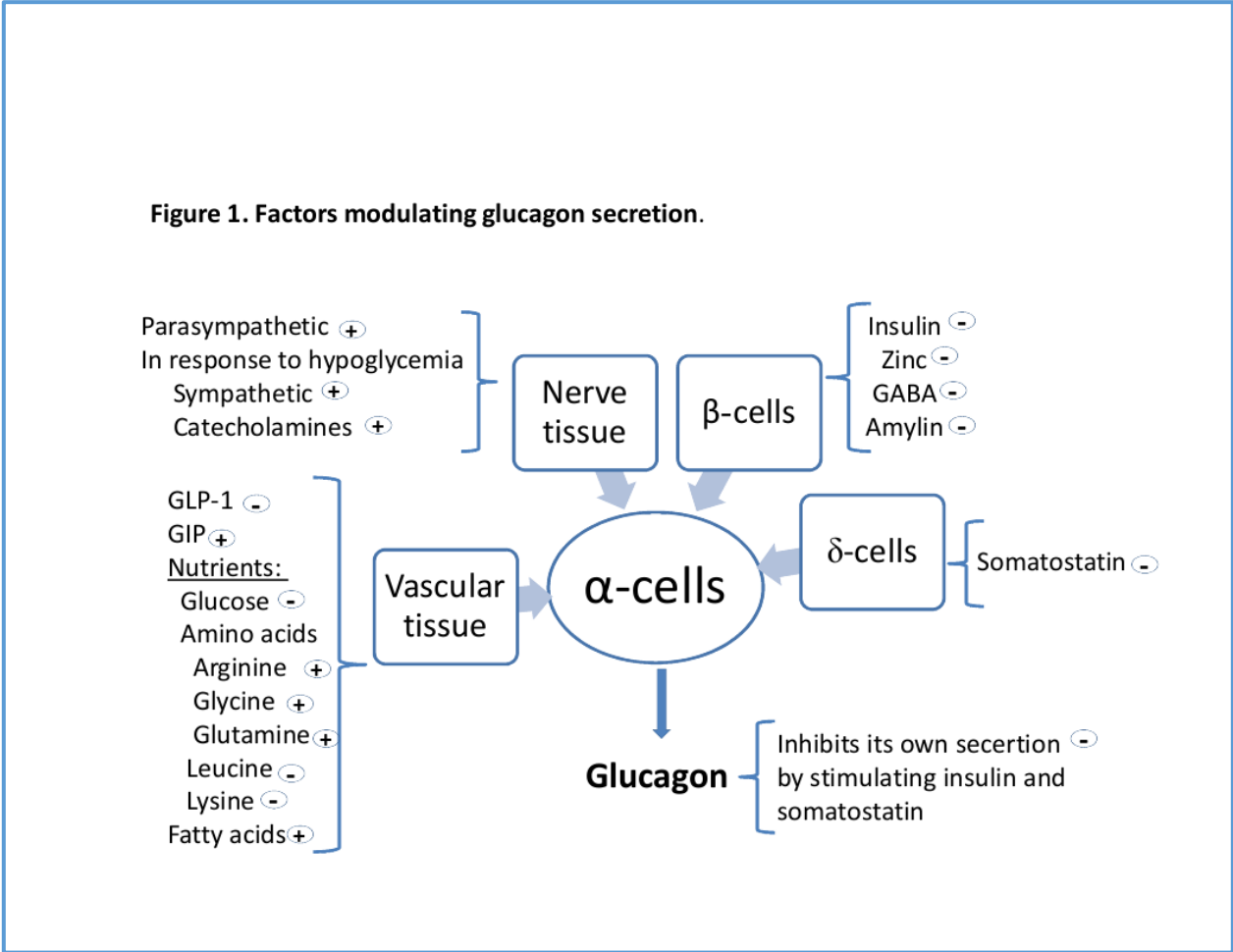


Figure 2. The multiple actions of glucagon on different organs and systems. GI gastrointestinal, GFR glomerular filtration rate and FGF-21 fibroblast growth factor 21.

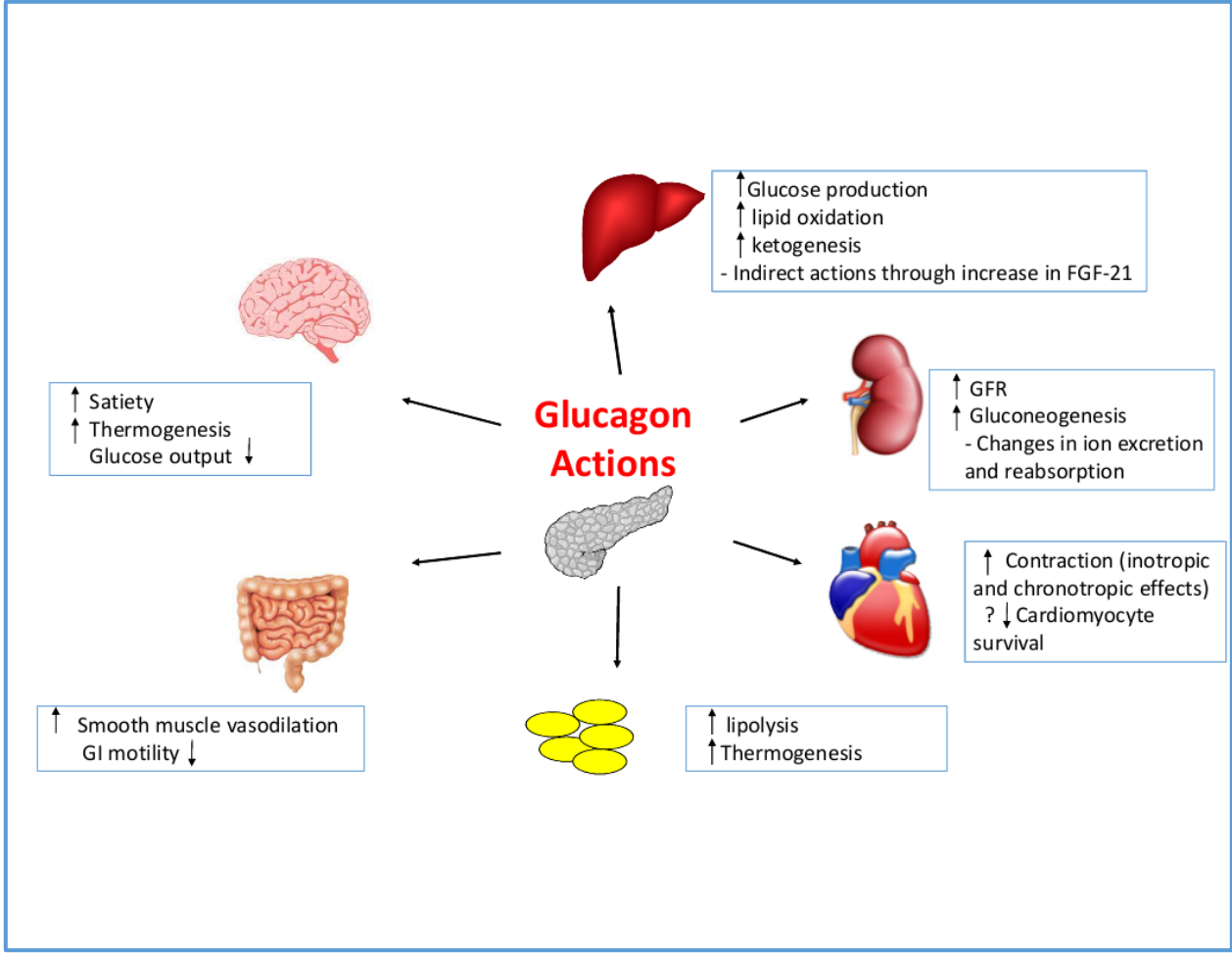


Table 1. Monitoring for glucagon effects during long-term trials of the dual-hormone artificial pancreas systems

Organ/System	Suggested parameters to monitor during long-term trials of the dual-hormone artificial pancreas*	Main relevance **
Liver	Liver enzyme profile	+
	Assays to measure insulin and glucagon sensitivity/resistance, glucose flux and glycogen stores	+
	Imaging of liver morphology (fat and glycogen content)	++
Lipids	Quantitative lipoprotein levels	++
	Qualitative composition of lipid particles	+
Cardiovascular system	Heart rate, blood pressure monitors and electrocardiogram	++
	Acute ischemic events and cardiac imaging	++
Renal system/ions	Glomerular filtration rate	+
	microalbuminuria, ion excretion rate (esp. in the context of intake of antihypertensive medications)	+
	Potassium levels	+
Energy expenditure and weight	Indirect calorimetry for resting metabolic rate, total energy expenditure and impact on physical activity profile	+
	Weight and body composition changes (e.g. Dual-Energy X-ray Absorptiometry)	+
	Food journals to assess overall qualitative and quantitative food intake while differentiating the additional calories consumed to prevent and/or treat hypoglycaemia	+
Nausea and vomiting	Standardized questionnaires and or visual analogue scales	++
Modulators/interactive factors	Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) and Orexin levels	+

*We recommend that these parameters be monitored at baseline, closure of the trials with or without interim assessments.

** Main relevance of parameters: ++ important for safety assessment and + reassuring and informative

References:

- [1] STAUB A, SINN L BO, Purification and crystallization of glucagon.. *J Biol Chem* 1954.
- [2] Sadry S a, Drucker DJ. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:425–33.
- [3] Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:385–95.
- [4] Taborsky GJ, Jr . The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1338–44.
- [5] Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol* 2008;199:5–19.
- [6] Haidar A, Smaoui MR, Legault L, Rabasa-Lhoret R The role of glucagon in the artificial pancreas. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;8587:1–3.
- [7] Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2129-2140
- [8] 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.
- [9] Renard E, Farret A, Kropff J et al. Day and Night Closed-Loop Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes Under Free-Living Conditions: Results of a Single-Arm 1-Month Experience Compared With a Previously Reported Feasibility Study of Evening and Night at Home. *Diabetes Care* 2016;39:dc160008.
- [10] Kropff J, Del Favero S, Place J 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* 2016;3:939–47.
- [11] Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemc control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313–25.
- [12] 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* 2014;8587:1–10.
- [13] 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.
- [14] 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;8587:1–10.
- [15] El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2010;2:27ra27.
- [16] Russell S. When you come to a fork in the road, take it! *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:2–3.
- [17] Furuta M, Zhou A, Webb G, et al. Severe Defect in Proglucagon Processing in

- Islet A-cells of Prohormone Convertase 2 Null Mice *Diabetes* 2001;276:27197–202.
- [18] Barnes TM, Otero YF, Elliott AD, et al. Metabolic Control by Inflammation and Immunity Interleukin-6 amplifies glucagon secretion : coordinated control via the brain and pancreas. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2014:896–905.
- [19] Rohrer M, Berger MM, Pittet YK, Delodder F, Tappy L. Metabolic and physiologic effects of an endotoxin challenge in healthy obese subjects *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011:371–5.
- [20] Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. A-Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research But the Enigma Remains. *Endocr Rev* 2007;28:84–116.
- [21] Gylfe E. Glucose Control of Glucagon Secretion: There Is More to It Than K. *Diabetes* 2013;62:1391–3.
- [22] Macdonald PE, Marinis YZ De, Ramracheya R, et al. A K ATP Channel-Dependent Pathway within a Cells Regulates Glucagon Release from Both Rodent and Human Islets of Langerhans. *PLOS Biol* 2007;5:e143.
- [23] Quan Zhang, Reshma Ramracheya, Carolina Lahmann, et al. Role of KATP Channels in Glucose-Regulated Glucagon Secretion and Impaired Counterregulation in Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2013;18:871–82.
- [24] Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015;21. doi:10.1038/nm.3828.
- [25] Unger RH. Glucagon Physiology and Pathophysiology. *N Engl J Med* 1971;285:443–9.
- [26] Unger RH. Glucagon and the Insulin : Glucagon Ratio in Diabetes and Other Catabolic Illnesses *Diabetes.* 1971 ;20:834-8
- [27] Behrman RGA, Kissebah AH, Wynn V. Diurnal Patterns of Plasma Glucagon and Insulin in Normal and Diabetic Subjects. *Horm Metab Res*1978;10:459–65.
- [28] Segel S a, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycaemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724–33.
- [29] Siafarikas A, Johnston RJ, Bulsara MK, O’Leary P, Jones TW, Davis E a. Early loss of the glucagon response to hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1757–62.
- [30] Cooperberg BA CP. Beta-cell-mediated signaling predominates over direct alpha-cell signaling in the regulation of glucagon secretion in humans. *Diabetes Care* 2009;32:2275–80.
- [31] Cryer PE. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes — *NEJM* 2013. doi:10.1056/NEJMra1215228.
- [32] Burcelin R, Knauf C, Cani PD. Pancreatic α -cell dysfunction in diabetes 2008;34:49–55
- [33] Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Blunted Counterregulatory Hormone Responses to Hypoglycemia in Young Children and Adolescents With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1954-1959
- [34] Kramer CK, Retnakaran R, Zinman B. Response to comment on Kramer et al. Glucagon response to oral glucose challenge in type 1 diabetes: lack of impact of euglycemia. *Diabetes Care* 2014;37:1076-1082. *Diabetes Care* 2014;37:e209.
- [35] Hare KJ, Vilsbøll T, Holst JJ, Knop FK. Inappropriate glucagon response after oral

- compared with isoglycemic intravenous glucose administration in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E832–7.
- [36] Brown RJ, Slnai N, Rother KI. Too much glucagon, too little insulin: Time course of pancreatic islet dysfunction in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1403–4.
- [37] Fredheim S, Andersen M-LM, Pörksen S, et al. The influence of glucagon on postprandial hyperglycaemia in children 5 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;58:828–34.
- [38] Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E UR. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med* 1970;283:109–15.
- [39] Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: Implications for therapy. *Diabetes* 2010;59:2697–
- [40] Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, Leonhardt W, Hanefeld M. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005;54:1168–73.
- [41] Authier F, Desbuquois B. Glucagon receptors. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:1880–99.
- [42] Jiang G ZB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E671–8.
- [43] Mithieux G, Gautier-stein A, Inserm U, Lyon D. Intestinal glucose metabolism revisited. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:295–301.
- [44] Lecavalier L, Bolli G, Cryer P, Gerich J. Contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis during glucose counterregulation in normal humans. *Am J Physiol* 1989;256:E844–51.
- [45] Roach PJ. Control of glycogen synthase by hierarchal protein phosphorylation. *FASEB J* 1990;4:2961–8.
- [46] Hellman B, Salehi A, Gylfe E, Dansk H, Grapengiesser E. Glucose generates coincident insulin and somatostatin pulses and antisynchronous glucagon pulses from human pancreatic islets. *Endocrinology* 2009;150:5334–40. .
- [47] Gauthier M, Lavoie J. Evidence of Hepatic Glucagon Resistance Associated with Hepatic Steatosis : Reversal Effect of Training *Int J Sports Med.* 2005;26:432-41.
- [48] El Youssef J, Castle JR, Bakhtiani P a, et al. Quantification of the glycemic response to microdoses of subcutaneous glucagon at varying insulin levels. *Diabetes Care* 2014;37:3054–60.
- [49] Hwang JH, Perseghin G, Rothman DL, et al. Impaired net hepatic glycogen synthesis in insulin-dependent diabetic subjects during mixed meal ingestion. A ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995;95:783–7.
- [50] Bischof MG, Krssak M, Krebs M, et al. Effects of short-term improvement of insulin treatment and glycemia on hepatic glycogen metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:392–8.
- [51] CAMERON JM MA. Changes in liver, pancreatic and stomach morphology following chronic glucagon administration in guinea-pigs. *Br J Exp Pathol* 1962;43:384–6.
- [52] Root MA. EFFECT OF GLUCAGON ON GLYCOGEN IN RATS AND RABBITS *Endocrinology* 1956;59:340-6.

- [53] Castle JR, Youssef J El, Bakhtiani PA, et al. Effect of Repeated Glucagon Doses on Hepatic Glycogen in Type 1 Diabetes : Implications for a Bihormonal Closed-Loop System. *Diabetes Care* 2015;4–8..
- [54] Philip E Cryer, Joseph N Fisher and HS. hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:734–55.
- [55] Åman J, Wranne L. Hypoglycaemia in Childhood Diabetes I.. *Acta Paediatr* 1988;77:542–7.
- [56] Blauw H, Wendl I, Devries JH, Heise T, Jax T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of various glucagon dosages at different blood glucose levels. *Diabetes, Obes Metab* 2016;18:34–9..
- [57] Hartley M, Thomsett MJ, Cotterill AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes : The Brisbane experience 2006;42:108–11. doi:10.1111/j.1440-1754.2006.00807.x.
- [58] Ranjan A, Schmidt S, Madsbad S, Holst JJ, Norgaard K. Effects of subcutaneous, low-dose glucagon on insulin-induced mild hypoglycaemia in patients with insulin pump treated type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* 2016;18:410–8.
- [59] Russell S, El-Khatib F. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes Care* 2012;35:2148–55.
- [60] 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.
- [61] Blauw H, Bon AC van, Koops R, et al. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, Obes Metab* 2016;18:671–7.
- [62] Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, et al Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:233–43.
- [63] Haidar A, Duval C, Legault L. Pharmacokinetics of Insulin Aspart and Glucagon in Type 1 Diabetes during Closed-Loop Operation. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7:1507–12.
- [64] Pharmacology C. (rDNA ORIGIN) Eli Lilly Company :1–7.
- [65] Schade DS, Woodside W ER. The role of glucagon in the regulation of plasma lipids. *Metabolism* 1979;28:874–86.
- [66] Longuet C, Sinclair EM, Maida A, , et al. The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting. *Cell Metab* 2008;8:359–71.
- [67] Højbjerg Gravholt C, Møller N, Jensen MD, Christiansen JS, Schmitz O. Physiological levels of glucagon do not influence lipolysis in abdominal adipose tissue as assessed by microdialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2085–9.
- [68] Jensen MD, Heiling VJ MJ. Effects of glucagon on free fatty acid metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:308–15.
- [69] Xiao C, Pavlic M, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Effects of acute hyperglucagonemia on hepatic and intestinal lipoprotein production and clearance in healthy humans. *Diabetes* 2011;60:383–90.

- [70] Guettet C, Rostaqui N, Mathe D, Lecuyer B, Navarro N, Jacotot B. Effect of chronic glucagon administration on lipoprotein composition in normally fed, fasted and cholesterol-fed rats. *Lipids* 1991;26:451–8.
- [71] Guettet C, Mathé D, Navarro N, Lecuyer B. Effects of chronic glucagon administration on rat lipoprotein composition. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab* 1989;1005:233–8.
- [72] Guettet C, Mathe D, Riottot M, Lutton C. Effects of chronic glucagon administration on cholesterol and bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab* 1988;963:215–23.
- [73] Merino B, Quesada I, Hernández-cascales J. Glucagon Increases Beating Rate but Not Contractility in Rat Right Atrium . Comparison with Isoproterenol. *Plos One* 2015. doi:10.1371/journal.pone.0132884.
- [74] Parmley WW, Glick G SE. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med* 1968;279:12–7.
- [75] Nord HJ, Fontanes AL WJJ. Treatment of congestive heart failure with glucagon. *Ann Intern Med* 1970;72:649–53.
- [76] Arstila M, Iisalo E, Kallio V, Nousiainen R, Viljanen M. The effect of a long-acting glucagon preparation on endocrine and metabolic responses in acute myocardial infarction *Acta Med Scan* 1974;196: 423-30.
- [77] Takayama S, Nakajima Y, Toma S, Sakamoto T. Increased muscle sympathetic nerve activity after glucagon administration in man. *J Auton Nerv Syst* 1995;54:171–5.
- [78] Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:595–602.
- [79] St-Onge M, Dubé P -a., Gosselin S, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systematic review. *Clin Toxicol* 2014;52:926–44.
- [80] Shepherd G. Treatment of poisoning caused by β -adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Heal Pharm* 2006;63:1828–35.
- [81] Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971;43:67–82.
- [82] Goodwin GW, Taegtmeyer H. Metabolic recovery of isolated working rat heart after brief global ischemia. *Am J Physiol* 1994;267:H462–70.
- [83] Ussher JR, Baggio LL, Kabir MG, , et al. Cardiomyocyte glucagon receptor signaling modulates outcomes in mice with experimental myocardial infarction. *Mol Metab.* 2014 Nov 29;4(2):132-43
- [84] Eddy JD, O'Brien ET SS. Glucagon and haemodynamics of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1969;4:663–5.
- [85] Arstila M, Iisalo E, Kallio V, Nousiainen R VM. The effect of a long-acting glucagon preparation on endocrine and metabolic responses in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1974;196:423–30.
- [86] Fitchett D, Bluhmki E, Ph D, Hantel S, Ph D, Mattheus M, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes 2015:2117–28.
- [87] Pettit GW, Vick RL KM. The contribution of renal and extrarenal mechanisms to hypokalemia induced by glucagon. *Eur J Pharmacol* 1977;41:437–41.
- [88] Burton SD, Mondon CE IT. Dissociation of potassium and glucose efflux in isolated perfused rat liver. *Am J Physiol* 1967;212:261–6.

- [89] Massara F, Martelli S, Cagliero E, Camanni F, Molinatti GM. *Diabetologia* 1980;417:414–7.
- [90] Cagliero E, Martina V, Molinatti GM. *Diabetologia* 1983;1:85–7.
- [91] Parving HH, Noer J, Kehlet H, Mogensen CE, Svendsen PA HL. The effect of short-term glucagon infusion on kidney function in normal man. *Diabetologia* 1977;13:323–5.
- [92] AE. F. Glucagon and the circulation. *Pharmacol Rev* 1983;35:181–217.
- [93] Schwartz Sørensen S, Eiskjaer H, Orskov H BPE, et al. Effect of intravenous glucagon infusion on renal haemodynamics and renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:25–34.
- [94] Hoogenberg K, Dullaart RP, Freling NJ, Meijer S SW. Contributory roles of circulatory glucagon and growth hormone to increased renal haemodynamics in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:821–8.
- [95] Parving HH, Christiansen JS, Noer I, Tronier B MC. The effect of glucagon infusion on kidney function in short-term insulin-dependent juvenile diabetics. *Diabetologia* 1980;19:350–4.
- [96] Wilson JE NR. Glucagon as a therapeutic agent in the treatment of asthma. *J Emerg Med* 1990;8:127–30.
- [97] Melanson SW, Bonfante G, Heller MB. Nebulized glucagon in the treatment of bronchospasm in asthmatic patients. *Am J Emerg Med* 1998;16:272–5.
- [98] Wilber ST, Wilson JE, Blanda M, Gerson LW, Meerbaum SO, Janas G. The bronchodilator effect of intravenous glucagon in asthma exacerbation: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:427–31.
- [99] Bisgard GE WJ. Glucagon and aminophylline as pulmonary vasodilators in the calf with hypoxic pulmonary hypertension. *Chest* 1977;71:263–5.
- [100] Imbruce R, Goldfeder A, Maguire W, Briscoe W NS. The effect of glucagon on airway resistance. *J Clin Pharmacol* 1975;15:680–4.
- [101] 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;33:290–5.
- [102] Dogrukul-Ak D, Tore F TN. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:1325–40.
- [103] Mighiu PI, Yue JTY, Filippi BM, Abraham M a, Chari M, Lam CKL, et al. Hypothalamic glucagon signaling inhibits hepatic glucose production. *Nat Med* 2013;19:766–72.
- [104] Heppner KM, Habegger KM, Day J, et al. Glucagon regulation of energy metabolism. *Physiol Behav* 2010;100:545–8.
- [105] Inokuchi A, Oomura Y NH. Effect of intracerebroventricularly infused glucagon on feeding behavior. *Physiol Behav* 1984;33:397–400.
- [106] PENICK SB HLJ. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon. *N Engl J Med* 1961;264:893–7.
- [107] SCHULMAN JL, CARLETON JL, WHITNEY G WJ. Effect of glucagon on food intake and body weight in man. *J Appl Physiol* 1957;11:419–21.
- [108] Nair KS. Hyperglucagonemia increases resting metabolic rate in man during insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:896–901.

- [109] Leroux C, Brazeau A-S, 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;38:62–9.
- [110] Miller RE, Chernish SM, Brunelle RL. Gastrointestinal radiography with glucagon. *Gastrointest Radiol* 1979;4:1–10.
- [111] Miller RE, Chernish SM, Brunelle RL RB. Dose response to intramuscular glucagon during hypotonic radiography. *Radiology* 1978;127:49–53.
- [112] Hashimoto T, Adachi K, Ishimur NA, Hirakawa K, Katsube T, Rotani AKU. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study with butyl scopolamine bromide. *Aliment Pharmacol Ther* 2002:111–8.
- [113] Ranganath L, Schaper F, Gama R ML. Mechanism of glucagon-induced nausea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:260–1.
- [114] STUNKARD AJ, VAN ITALLIE TB RB. The mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric hunger contractions in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955;89:258–61.
- [115] Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Selcuklu A KF. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:45–52.
- [116] Leong KS, Walker a B, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane I a. 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;54:463–8.
- [117] Spathis GS, Bloom SR, Jeffcoate WJ, Millar JG, Kurtz A, Pyasena MR, Smith JA NJ. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974;3:175–86.
- [118] Uebanso T, Taketani Y, Yamamoto H, et al. Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: Is FGF21 a nutritional adaptation factor? *PLoS One* 2011;6:4–11.
- [119] Cyphert H a, Alonge KM, Ippagunta SM, Hillgartner FB. Glucagon stimulates hepatic FGF21 secretion through a PKA- and EPAC-dependent posttranscriptional mechanism. *PLoS One* 2014;9:e94996.
- [120] Arafat AM, Kaczmarek P, Skrzypski M, et al. Glucagon increases circulating fibroblast growth factor 21 independently of endogenous insulin levels: a novel mechanism of glucagon-stimulated lipolysis? *Diabetologia* 2013;56:588–97.
- [121] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:696.
- [122] Ouedraogo R, Näslund E, Kirchgessner AL. Glucose regulates the release of orexin-A from the endocrine pancreas. *Diabetes* 2003;52:111–7.
- [123] Göncz E, Strowski MZ, Grötzing C, et al. Orexin-a inhibits glucagon secretion and gene expression through a Foxo1-dependent pathway. *Endocrinology* 2008;149:1618–26.
- [124] Arafat AM, Kaczmarek P, Skrzypski M, et al. Glucagon regulates orexin A secretion in humans and rodents. *Diabetologia* 2014;57:2108–16.
- [125] Nixon JP, Mavanji V, Butterick T a., Billington CJ, Kotz CM, Teske J a. Sleep

- disorders, obesity, and aging: The role of orexin. *Ageing Res Rev* 2015;20:63–73.
- [126] Perfect MM, Patel PG, Scott RE, Wheeler MD, Patel C, Griffin K, et al. Sleep, Glucose, and Daytime Functioning in Youth with Type 1 Diabetes. *Sleep* 2012;35.
- [127] Pillar G, Schuscheim G, Weiss R, et al. Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2003;142:163–8.
- [128] 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;9:8–16.
- [129] Onoue S, Ohshima K, Debari K, Koh K, Shioda S, Iwasa S, Kashimoto K YT. Mishandling of the therapeutic peptide glucagon generates cytotoxic amyloidogenic fibrils. *Pharm Res* 2004;21:1274–83.
- [130] Newswanger B, Ammons S, Phadnis N, Ward WK, Castle J, Campbell RW, et al. Development of a Highly Stable, Nonaqueous Glucagon Formulation for Delivery via Infusion Pump Systems. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:24–33.
- [131] Bakhtiani PA, Caputo N, Castle JR, et al. A novel, stable, aqueous glucagon formulation using ferulic Acid as an excipient. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:17–23.
- [132] Caputo N, Jackson MA, Castle JR, et al. Biochemical Stabilization of Glucagon at Alkaline pH. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:1–12.
- [133] Ali MA., Dayan CM. Review: The importance of residual endogenous beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:248–53.
- [134] Leroux C, Brazeau A-S, 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;38:62–9.

7.8 Article 8: Treatment of non-severe hypoglycemia with oral carbohydrates in the context of artificial pancreas with and without glucagon: Are current guidelines effective?

Statut: Soumis à Diabetes and Metabolism

Title: Treatment of non-severe hypoglycemia with oral carbohydrates in the context of artificial pancreas with and without glucagon: Are current guidelines effective?

Authors : Nadine Taleb^{1,2,4}, Ran Cheng^{1,4}, Virginie Messier¹, Katherine Desjardins¹, Rémi Rabasa-Lhoret¹⁻⁵

Short running title: Effectiveness of hypoglycemia treatment guidelines during artificial pancreas

¹ Institut de recherches cliniques de Montréal

biomédicales, Faculty of Medicine, Université de Montréal

³ Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal

⁴ Endocrinology Division, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

⁵ Montreal Diabetes Research Center

Correspondance to: Dr. Rémi Rabasa-Lhoret

Word count: 1400 ; Table: 1

Keywords: Artificial pancreas, closed-loop, glucagon, non-severe hypoglycemia, oral carbohydrate treatment guidelines, type 1 diabetes

ABSTRACT

Current treatment guidelines for non-severe hypoglycemia (15g simple carbohydrates (CHO) with repeated intake after 15 minutes), might need to be adapted for closed-loop artificial pancreas (AP) therapy. We conducted a secondary analysis to examine the efficiency of hypoglycemia treatment according to current guidelines in five inpatient AP trials. A total of 40 hypoglycemic episodes were analyzed; 15 during mono-hormonal study arms (from 2 trials) and 25 in bi-hormonal (with glucagon, from 5 trials). Plasma glucose increased by (mean \pm SD) 0.64 ± 0.71 mmol/l at 15min post-CHO correcting only 17.5% of events. Time-to-correction (≥ 4.0 mmol/L) was 28.47 ± 16.08 minutes and additional CHO were needed in 25% of the episodes. No statistically significant differences were found between hypoglycemia correction outcomes of episodes in the mono-hormonal vs. bi-hormonal arms. Plasma insulin concentration was positively associated with time needed to correct hypoglycemia. Hypoglycemia treatment is a hurdle in T1D and its correction still requires over 30 minutes even in the setting of AP therapies with or without glucagon.

INTRODUCTION

Hypoglycemia is a frequent and dreaded complication of insulin therapy in type 1 diabetes (T1D). Ideally, the recognition and correction of hypoglycemic events should be fast and efficient to alleviate its negative daily impacts (1). Recently, closed-loop or artificial pancreas systems (AP), mono- and bi-hormonal (insulin and glucagon), have shown better performance than other insulin therapies for overall glucose control including significant hypoglycemic risk reduction (2, 3).

Non-severe hypoglycemia events treatment guidelines recommend using 15-20g oral simple carbohydrates (CHO) with repeated treatment every 15 minutes until glucose levels are ≥ 4 mmol/L (1, 4). In the context of modern intensive insulin therapy, the efficiency of these recommendations established 30 years ago has been questioned. For example, a mean of 32 ± 24 g CHO were consumed by participants with T1D in an observational study (5) and in another study only 32% of hypoglycemic episodes were corrected within 15 minutes by strictly following the recommendations (6). The incidence of non-severe hypoglycemia events is lower during AP control but episodes still occur and require treatment with CHO. We aimed to examine the efficiency of current oral CHO treatment recommendations for non-severe hypoglycemia within the context of mono and bi-hormonal AP control; an aspect not yet reported in AP trials. In general, AP algorithms react to impending hypoglycemic episodes by insulin infusion reduction or even suspension, in addition to the administration of glucagon mini-boluses in bi-hormonal systems. Accordingly, we hypothesized that current CHO treatment recommendations would be sufficient under AP control, especially so with a bi-hormonal system.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

We conducted a secondary analysis of hypoglycemic events in five AP trials published by our group. To allow adequate data pooling and analysis, the following methodological designs had to be respected for trial inclusion: 1) Inpatient AP trial conducted under standardized conditions for hypoglycemia detection and supervised treatment that were strictly based on plasma glucose values (PG), to avoid confounding factors from concerns over glucose sensors accuracy; 2) Frequent blood sampling every 20-30 minutes and every 10 minutes if PG went < 3.6 mmol/L; 3) Hypoglycemia levels necessitating treatment set at plasma glucose (PG) level <3.3 mmol/L with symptoms or < 3.0 mmol/L regardless of symptoms; 4) Hypoglycemia treatment with 15-16g of oral CHO (four Dex4® glucose tablets or oral liquid CHO) with repeated treatment after 15 minutes if PG remained below treatment threshold. 5) Collected data included besides PG, plasma insulin and glucagon concentrations.

For this secondary analysis, participants with ≥ 1.0 episodes of hypoglycemia were included and hypoglycemia correction was defined as PG ≥ 4.0 mmol/L. A Mann-Whitney U test and a multiple linear regression model were applied using SPSS25 software.

RESULTS

Five inpatient trials were included (7-11); all with bi-hormonal AP arms and two had mono-hormonal AP arms. Out of 104 participants, 24 had hypoglycemic events and were included (54% Males, mean \pm SD ; age of 43.4 ± 18.0 years old, diabetes duration of 23.4 ± 15.0 years, HbA1c of $7.7 \pm 1.0\%$ (61 ± 7.9 mmol/mol) and BMI of 24.9 ± 4.1 kg/m²). A total of 40 hypoglycemic events were available for analysis (25 bi-hormonal and 15 mono-hormonal); all results are in Table 1.

For all hypoglycemic episodes, PG levels increased by a mean of 0.64 ± 0.71 mmol/l after 15min of CHO consumption correcting 17.5% of events. It took a mean of 28.47 ± 16.08 minutes for hypoglycemia correction and additional CHO were needed in 25% of the episodes. Outcome comparisons between mono- vs. bi-hormonal control, did not reach statistical significance except for glucagon and insulin concentrations. In the bi-hormonal arms, insulin and glucagon concentrations were 2.0 folds and 2.5 folds higher than in the mono-hormonal arms, respectively.

Overall, insulin concentrations were positively associated with the time to hypoglycemia correction and negatively associated with increases in PG levels at 20 and 30 min. Glucagon only showed a tendency to negatively correlate with the time to correction and no significant correlations were found for PG at the time of treatment (Table1).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This secondary analysis sheds light on the burden and difficulty of hypoglycemia correction in T1D even in the setting of AP systems. It took an average of half-an-hour to correct hypoglycemic episodes to the safe level of 4 mmol/L and one third of the episodes needed over 30 minutes to reach it. This time length to correct hypoglycemic episodes is similar to what was recently reported in open-loop (insulin pumps) therapy in a comparable group of patients (6). Thus, the efficacy of the current CHO recommendations for hypoglycemia treatment is comparable between AP and other insulin therapy regimens (4-6). Furthermore, glucagon delivery in the bi-hormonal AP did not offer faster hypoglycemia correction, as would be presumed.

AP algorithms aim to improve glucose control with a concurrent reduction in the incidence, severity and duration of hypoglycemic episodes. In the case of a drop in glucose levels and impending hypoglycemia, mono-hormonal AP algorithms will progressively reduce insulin delivery and eventually completely stop it when needed (3). In bi-hormonal AP algorithms, these steps are accompanied by the administration of glucagon mini-boluses to further prevent and/or treat hypoglycemia (2). It could thus be expected that less CHO amounts, than those recommended by current guidelines, would be sufficient to treat these residual hypoglycemic events. However, our data analysis shows that when a hypoglycemic episode occur in an AP setting, patients face similar correction time and CHO consumption to what they experience in open loop settings (6). Particularly, glucagon addition, known to lower the incidence of hypoglycemic events, did not seem to influence the important outcome of correction time in comparison with mono-hormonal AP in this analysis or with open-loop systems (6). Previous reports have shown that glucagon efficiency in preventing hypoglycemia under AP control can be compromised in the case of hyperinsulinemia (12, 13). Our data extend this compromised efficiency to hypoglycemia correction. Interestingly, plasma insulin levels, which were already intermediate-to-high in the mono-hormonal arms, were doubled in the bi-hormonal arms (Table 1). Thus, hypoglycemic episodes occur when relative hyperinsulinemia is present in respective AP settings which could explain the tedious attempts to correct hypoglycemia, similarly to open-loop approaches. However, it should be noted that glucagon addition could reduce the need for repeated CHO consumption after 15 minutes in comparison with mono-hormonal AP (Table 1). These observations might have important implications for AP algorithm fine tuning around the time of an imminent hypoglycemic event (e.g. more aggressive insulin

reduction and suspension along with earlier or larger glucagon mini-boluses in bi-hormonal systems).

The current 15g CHO/15min recommendations are mainly based on two old studies that induced hypoglycemia with intravenous old human insulins and included small numbers of patients with short duration of diabetes in one trial (14, 15). In these two studies, 15-20 g of CHO were sufficient to increase glucose levels by over 1 mmol/L in 10-15 minutes and resolve hypoglycemia. In contrast, our analysis of hypoglycemia correction time under AP control and data from open loop therapies (5, 6) show that these recommendations resolve only one third of episodes in 15-20 minutes. Combined with previous observations, recent data suggests that current non-severe hypoglycemic episode oral carbohydrate guidelines do not provide timely and efficient hypoglycemia correction. As observed in clinical practice with the introduction of glucose sensors, an earlier oral CHO treatment (before reaching the classical 4.0 mmol/L) might be needed and should be guided as well by arrows of glucose trends and estimated insulin on board.

Our analysis may be limited by the number of hypoglycemic episodes but these episodes are less frequent in the context of AP control. A total of 40 well characterized episodes with standardized treatment and data collection probably gives a reasonable estimate of hypoglycemia correction during AP control. Our observations should however be confirmed in other AP algorithms, given design distinctions among different AP systems. For example, in comparison to the algorithm used in our trials, other bi-hormonal algorithms use glucagon at higher doses to allow more intensive insulin therapy (16).

In conclusion, the treatment of residual hypoglycemic episodes remains an impediment in T1D even during AP control and its prevention is further emphasized. Besides the intensive

research work to reduce hypoglycemia frequency, similar efforts are needed to investigate more efficient treatment recommendations for non-severe hypoglycemic episodes under different treatment regimens.

Acknowledgments

We thank all the participants in our clinical trials for their valuable time, the nurses and clinical research personnel at the Montreal Clinical Research Institute for their invaluable work and efforts. The five trials used for this secondary analysis were supported by funds from the Juvenile Diabetes Research Foundation (1-INO-2014-123-A-N and 1-INO-2015-95-A-N), Diabetes Canada (OG-3-14-4500-RR), Diabète Québec with Diabetes Canada (OG-1-11-3462-RR) and RRL holds the J-A DeSève for diabetes research. NT is a scholar of the Canadian Institute of Health Research and holds the CIHR Banting and Best doctoral award. We thank Dr Ahmad Haidar for his contribution to the algorithm development and Dr Laurent Legault for his help for studies supervision.

Disclosure statements

RRL has received research grants from the Canadian Diabetes Association, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Cystic Fibrosis Canada, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has been a consultant or member of advisory panels of Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. He has received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has received in kind contributions related to closed-loop technology from Animas, Medtronic, and Roche. He also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and

Sanofi. He holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. RRL and VM received purchase fees from Eli Lilly in relation with closed-loop technology. NT and RC declare that there are no relationships or activities that might bias, or be perceived to bias, their work.

Authors contributions

NT, RRL designed the study. NT, RC, VM and KD conducted data collection. NT and RC conducted data analysis and interpretation. NT drafted the manuscript which was critically revised by RC, VM, KD, and RRL. All authors revised the final draft and approved its contents.

Human rights and informed consent

All trials included in this analysis were approved by the ethics committee at the Montreal Clinical Research Institute IRCM and conducted according to the Helsinki declaration. All participants had provided written informed consents.

Table 1. Outcomes of hypoglycemia treatment and correction in artificial pancreas trials

	All hypoglycemia* episodes n=40 (5 trials)	Mono-hormonal* episodes n=15 (2 trials)	Bi-hormonal* episodes n=25 (5 trials)	P value Mono vs Bi- episodes
PG level at hypoglycemia treatment T0				
mmol/l	2.74 ± 0.30	2.68 ± 0.31	2.78 ± 0.29	0.51
Time till correction (PG ≥ 4 mmol/l); minutes	28.47 ± 16.08 24.00 (17.75, 35.00)	30.67 ± 18.00 23.00 (20.00, 45.00)	27.16 ± 15.06 25.00 (16.50, 35.00)	0.73
PG change post hypoglycemia treatment				
At 15 minutes	0.64 ± 0.71	0.58 ± 0.75	0.68 ± 0.70	0.50
At 20 minutes	0.97 ± 8.93	0.91 ± 1.02	1.01 ± 0.89	0.53
At 30 minutes	1.61 ± 1.15	1.51 ± 1.33	1.67 ± 1.05	0.60
Total amount of CHO consumed to correct an episode, g	19.8 ± 8.40	22.20 ± 9.48	18.4 ± 7.52	0.21
Number of CHO treatments received during an episode †				0.10
1 treatment, n (%)	1.3 ± 0.56 30 (75%)	1.47 ± 0.64 9 (60%)	1.20 ± 0.50 21 (84%)	
2 treatments, n (%)	8 (20%)	5 (33.3%)	3 (12%)	
3 treatments, n (%)	2 (5%)	1 (6.7%)	1 (4%)	
Percentage of episodes corrected, %				
At 15 minutes	17.50 %	13.32 %	20.00 %	0.18
Between 15 and 20 minutes	22.50%	26.67 %	20.00 %	0.24
Between 20 and 30 minutes	22.50 %	26.67 %	20.00 %	0.24
Episodes that took over 30 minutes	37.50 %	33.34 %	40.00 %	0.67
Insulin plasma concentration at the time of hypoglycemia correction, pmol/l	253.30 (133.28-447.61)	170.14 (112.92-284.10)	330.69 (160.35-557.43)	0.011
Glucagon plasma concentration at the time of hypoglycemia correction, ng/l	82.94 (53.19-140.04)	54.10 (37.64-69.72)	135.14 (75.60-159.04)	<0.0001
Factors associated with hypoglycemia treatment and correction for all hypoglycemia episodes in AP trials, n=40				
	Insulin level β (95% CI); p value ‡	Glucagon Level β (95% CI) p value ‡	PG at T0 β (95% CI) p value ‡	
Time till correction at PG ≥ 4 mmol/l,	0.31(0.04, 0.57); 0.02	-0.09 (-0.18, -0.008); 0.07	-7.89 (-26.21, 10.44); 0.39	

PG change post hypoglycemia treatment at 15 minutes	-0.009 (-0.02,0.003);0.14	0.003 (-0.001,0.007); 0.16	-0.14 (-0.99, 0.71); 0.74	
PG change post hypoglycemia treatment at 20 minutes	-0.01 (-0.03, -0.001); 0.07	0.003 (-0.003, 0.001); 0.27	0.14 (-0.96, 1.24); 0.79	
PG change post hypoglycemia treatment at 30 minutes	-0.02 (-0.04, 0.005); 0.02	0.003 (-0.004, 0.01); 0.36	0.05 (-1.26, 1.37); 0.93	

AP is artificial pancreas, PG is plasma glucose, T0 is the time at hypoglycemia treatment with oral carbohydrate (CHO), data are Mean \pm SD, or Median (IQR), p values <0.05 were considered statistically significant, *in total 5 trials of which 5 included bi-hormonal AP arms and 2 had also mono-hormonal arms, † each CHO treatment is 15g, ‡ β is regression coefficient of a multiple linear regression model that was adjusted for subject, age, sex, and diabetes duration, CI is confidence interval. References 7 to 11 are the published trials included in this analysis.

References

1. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S104-S8.
2. Nadine Taleb Véronique Gingras, Remi Rabasa-Lhoret. Insulin Pumps and Artificial Pancreas. *Encyclopedia of Endocrine Diseases 2019 2nd edition*: Academic Press; 2019. p. 245-58.
3. Taleb N, Tagougui S, Rabasa-Lhoret R. Single-Hormone Artificial Pancreas Use in Diabetes: Clinical Efficacy and Remaining Challenges. *Diabetes Spectr*. 2019;32(3):205-8.
4. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S61-S70.
5. 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.
6. Gingras V, Desjardins K, Smaoui MR, Savard V, Messier V, Haidar A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: are current recommendations effective? *Acta Diabetol*. 2018;55(3):227-31.
7. Abitbol A, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Legault L, Smaoui M, Cohen N, et al. Overnight Glucose Control with Dual- and Single-Hormone Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes with Hypoglycemia Unawareness: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):189-96.
8. 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.
9. Haidar A, Farid D, St-Yves A, Messier V, Chen V, Xing D, et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes Metab*. 2014;40(3):211-4.
10. 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.
11. 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.
12. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Ward WK. Factors influencing the effectiveness of glucagon for preventing hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(6):1305-10.

13. Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Damiano ER. Efficacy determinants of subcutaneous microdose glucagon during closed-loop control. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1288-304.
14. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA.* 1984;252(24):3378-81.
15. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):589-93.
16. Taleb N, Haidar A, Messier V, Gingras V, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):13-23.

7.9 Article 9 : Non-severe hypoglycemia (N-SH) treatment in adults with type 1 diabetes (T1D): a randomized cross-over trial testing different amounts of oral carbohydrate intake at different hypoglycemia thresholds

Statut: Sera soumis à Diabetes Care

Title : Non-severe hypoglycemia (N-SH) treatment in adults with type 1 diabetes (T1D): a randomized cross-over trial testing different amounts of oral carbohydrate intake at different hypoglycemia thresholds

Authors: Nadine Taleb^{1,2,3}, Véronique Gingras⁴, Valérie Parent¹, Virginie Messier¹, Danijela Bovan¹, Ran Cheng^{1,3}, Azadeh Shohoudi⁵, Anne-Sophie Brazeau⁶, and Rémi Rabasa-Lhoret^{1,3,7,8}

¹ Institut de recherches cliniques de Montréal

² Biomedical Sciences Department, Faculty of Medicine, Université de Montréal

³ Endocrinology Division, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

⁴ Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care

⁵ Montreal Heart Institute

⁶ School of Human Nutrition, McGill University

⁷ Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal

⁸ Montreal Diabetes Research Center

Correspondance to: Dr. Rémi Rabasa-Lhoret, Institut de recherches cliniques de Montréal

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

remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Word count: 4015; 3 Tables 3, 1 Figure

Keywords: non-severe hypoglycemia, oral carbohydrate treatment guidelines, type 1 diabetes

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03489967

ABSTRACT

Background: For non-severe hypoglycemia (NS-H), treatment, guidelines recommend 15–20g of rapidly absorbed carbohydrates (CHO) and a repeat intake at 15 min until recovery (glucose \geq 4 mmol/L). The adequacy of this one-size-fits-all approach is questioned. We aimed to examine NS-H treatment with different CHO amounts and hypoglycemia thresholds.

Methods: Randomized four way cross-over trial to assess treatment with 16g vs. 32 g CHO (glucose tablets) of NS-H induced with subcutaneous rapid insulin analog in a fasting state at two thresholds: **a)** below 3.0 mmol/L and **b)** between 3.0 to 3.5 mmol/L. Plasma glucose was collected every 5 min till recovery then at 15-30 min intervals.

Results: 32 participants were enrolled (56.2 % Females, mean (SD); 46.1(17.1) years old, HbA1c levels of 7.1 (0.9) %, diabetes duration of 27.5(17) years and 56.2% with pump therapy). Comparison of 16 vs. 32g CHO for each threshold (**a)**: below 3.0 mmol/L & **b)** between 3.0 to 3.5 mmol/L) revealed the following *change in glucose 15 min post treatment* (1ry outcome): **a)** +0.8 (0.9) mmol/L vs. +0.8 (1.0), $p=1.0$; **b)** +0.08(0.8) mmol/L vs. +0.6 (0.9), $p= 0.02$; *time to hypoglycemia correction (\geq 4 mmol/L):* **a)** 24.1 (9.40) min vs. 26.7 (14.9) min, $p=0.4$; **b)** 31.9 (15.2) min vs. 23.7 (13.6) min, $p= 0.004$. No differences were observed in in insulin and glucagon parameters.

Conclusion: The response to NS-H oral treatment is extremely variable and longer than previously reported. A larger CHO intake at lower threshold do not translate to better outcomes.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease that destructs the insulin producing beta cells and necessitates insulin replacement therapy for life (1). An optimal glucose control aiming for a glycosylated hemoglobin level (HbA1c) that is lower than 7.0% has been shown to decrease the associated chronic complications and is a cornerstone in diabetes management (2, 3). Nevertheless, one of the main hurdles of glucose control optimisation with intensive insulin therapy is the increased risk of hypoglycemia (1, 4). Hypoglycemia can be classified as severe necessitating the assistance of a third person or non-severe that the patient can manage alone. An average incidence of two episodes per week of symptomatic non-severe hypoglycemia (NS-H) has been reported (1, 4). However, in more recent studies using continuous glucose monitoring (CGM) devices averages of 0.76 episodes and 1.5 hours per day spent in hypoglycemia ranges were reported (5, 6). Hypoglycemia is thus the most frequent complication of T1D treatment and a daily struggle for patients with significant impacts that could range from adrenergic symptoms and fatigue to fear, increased risk of accidents, coma and even death (4, 7, 8). In addition, hypoglycemia is considered as the main barrier to reach glycaemic goals thus also indirectly contributing to diabetes related chronic complications (e.g. retinopathy, nephropathy, etc.) (3, 4).

Newer pharmacological (e.g. insulin analogs) and technological options (e.g. CGM) reduce the risk of hypoglycemia but they fail to eliminate its occurrence (9, 10). It is thus essential to establish optimal treatment that would be fast and efficacious in order to minimize the multiple negative impacts of NS-H. Over the last 40 years, in contrast to advances in insulin therapy such as the adoption of intensive approach with new insulins analogs, mode of administration (e.g. Continuous subcutaneous Insulin infusion; CSII) and glucose monitoring (e.g. CGM), recommendations for NS-H treatment have not changed. Most guidelines recommend the consumption of 15 to 20 g of simple carbohydrates CHO for glucose levels lower than 4 mmol/L and a repeat treatment every 15 minutes until resolution of hypoglycemia (15g/15min rule) (2, 11). This 15g/15min rule was based on studies undertaken 40 years ago in the pre-DCCT era when available insulin and therapeutic approaches were widely different than current ones (12, 13). In one study, a

mean glucose rise of 1.8 ± 0.1 mmol/L was observed after 15 minutes of a consumption of 15 g glucose tablets (13). In another by 1.1 mmol/L at 15- 20 min after (12). In both studies, most episodes were corrected by 15 min and CHO treatment was initiated for plasma glucose levels between 3 and 4 mmol/L, and most importantly either porcine or regular human insulin were used intravenously to induce hypoglycemia (12, 13). In addition, current recommendations uniformly apply to every adult living with T1D regardless of the multiple factors which could influence the response such as: time of the day, physical activity, age, weight, diabetes duration, type of treatment, glucose level at the time of treatment, etc.

Few studies have explored the effectiveness of these rules in recent years and the ones available challenge the 15g/15min rule efficacy (6, 14, 15). In a prospective observational study examining 121 adult patients' practices in real life conditions, an initial average intake of 32 ± 24 g CHO was documented for NS-H treatment (6). A secondary analysis was conducted to examine the treatment of NS-H episodes following the 15g/15min rule in standardized controlled research settings in T1D patients using CSII. Only 38% of the episodes were corrected at 15 minutes while the glucose level rose by an average of 0,85 mmol/L (14).

We hypothesized that higher starting amounts of CHO than the classical 15-20 g might be more efficacious in correcting hypoglycemia (without the need to repeat treatment) and that this efficacy varies according to the hypoglycemia threshold at correction (higher efficacy of higher CHO intake at lower glucose levels). The objective of this study was thus to compare the efficacy of 16g (usual recommendations) vs. 32g (similar to patients' practices) of simple oral CHO at two thresholds of insulin induced hypoglycemia with glucose level between 3.0 to 3.5 mmol/L or < 3.0 mmol/L (serious hypoglycemia).

METHODOLOGY:

Study design and subjects: This is an open-label, randomized, four-way, cross-over study to investigate the efficacy of two treatments (16g vs. 32g of carbohydrates) to correct an induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes at two different glucose thresholds (below 54 mg/dL and between 54 to 63 mg/dL; < 3.0 mmol/L and between 3.0 to 3.5 mmol/L). Eligible subjects were adults (≥ 18 years of old) with a clinical diagnosis of T1D

for at least one year, treated with either multiple daily insulin injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and had a glycated hemoglobin HbA1c \leq 10%. Exclusion criteria included a clinically significant microvascular complications, recent (< 3 months) acute macrovascular event, significant cardiac rhythm abnormality, abnormal blood panel and/or anemia (hemoglobin < 100g/L), ongoing pregnancy or breastfeeding and severe hypoglycemic episode within 1 month of screening. Subjects were recruited at the Montreal Clinical Research Institute (IRCM) through the T1D clinic and from the pool of participants to previous studies who have expressed interest in future trials. The study was also announced on the websites of Diabète Québec and the Juvenile Diabetes Research Foundation. The study was approved by the ethics committee at IRCM and conducted according to the Helsinki declaration. All participants had provided written informed consents.

Study procedures:

At the admission visit, demographic data, diabetes treatment and complications, HbA1c, potassium level, resting electrocardiogram to assess for possible arrhythmia and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry were collected. A medical assessment by the physician investigator and a training on glucose sensor installation by the research nurse were also completed. A block balanced randomization was used to determine the order of the interventions and randomization envelopes were opened once the eligibility of the participant had been confirmed and the informed consent signed. Interventions were scheduled at a minimum of 6 days between visits.

Preparation steps for the intervention: Two days prior to the intervention visit, participants were asked to install a glucose sensor (Dexcom G4 or G5 Platinum, Dexcom, USA). The day before the intervention, they were asked to refrain from exercise and alcohol consumption to decrease their nighttime basal insulin by 10% to minimize the risk of nocturnal hypoglycemia. Upon arrival to the testing center at 7 am, glucose sensor data was downloaded to verify for any significant hypoglycemic events that occurred during the night preceding the test. These were defined as two separate periods of 20 minutes or one single period exceeding 40 minutes with glucose levels < 3.5 mmol/L. A catheter for blood

sampling was installed. If any of the abovementioned conditions were not met, the test was cancelled and rescheduled.

Hypoglycemia induction: At 7h:30 am, hypoglycemia was induced using a subcutaneous rapid insulin analog that is usually used by participant at the following doses: 0.13U/kg if plasma glucose (PG) was between 10.0 and 15.0 mmol/L; 0.1U/kg if PG was between 7.0 and 9.9 mmol/L and 0.08U/kg if PG was between 4.0 and 6.9 mmol/L. Efforts were made to keep insulin doses as comparable as possible during all interventions of the same participant. In patients using CSII basal rates were kept constant during each intervention and between interventions. Similarly minimal basal insulin adjustments were done for patients using MDI insulin therapy.

Hypoglycemia treatment: Once the hypoglycemia threshold was reached (below 54 mg/dL or between 54 to 63 mg/dL; <3.0 mmol/L or between 3.0 to 3.5 mmol/L), Dex4® glucose tablets were given as a total of 16g (4 tablets) or 32g (8 tablets) according to the randomized order of intervention visits. The PG level at the end of glucose tablets consumption was considered the PG at time 0 minutes (PG-T0). A repeat treatment with 16 g glucose tablets was given at 15 minutes if PG-T15 < 54 mg/dL (3.0 mmol/L) and at 45 minutes if PG-T45 was < 70 mg/dL (<4.0 mmol/L).

At 60 minutes after first hypoglycemia treatment, a standardized meal (male: 65g CHO; female: 50g CHO) was given. If PG-T60 was still <4.0 mmol/L, an additional 16g CHO was given before serving the meal. The participants decided their meal bolus and they were monitored for 90 minutes after the meal and allowed to leave if PG-T90 was > 4.0 mmol/L, otherwise an additional snack was given before discharge.

Blood samples were collected every 15 minutes until plasma glucose levels (PG) reached 5.0 mmol/L, every 10 minutes until it reached 4.0 mmol/L, then every 5 minutes. From the time of hypoglycemia treatment, blood samples were collected at 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 minutes post treatment. Additional blood samples were drawn every 5 minutes in between only for PG measurement until hypoglycemia recovery (PG > 70 mg/dL; > 3.9 mmol/L). Blood samples were finally collected at 30 minutes, 60 minutes and 90 minutes

after meal consumption to monitor PG for safety reasons before discharge. All blood samples were centrifuged immediately and plasma glucose measured using YSI 2300 STAT Plus analyser (Yellow Springs, OH, USA), then plasma samples were stored at -80 until subsequent measurement using immunological assays for insulin, glucagon (Millipore, Billerica, MA, USA) and and c-peptide (Mercodia, Sweden).

Study outcomes: The main analysis was conducted separately at each hypoglycemia threshold (< 54 mg/dL and between 54 to 63 mg/dL; < 3.0 mmol/L and between 3.0 to 3.5 mmol/L) to compare the effect of an initial treatment with 16g CHO versus 32 G CHO. The primary outcome was the change in PG at 15 minutes (Delta-PG-15) after the first CHO consumption (i.e. PG-T15 minus PG-T0). Secondary outcomes included: Delta-PG at 20, 25 and 30 minutes; percentage of participants with hypoglycemia correction (PG \geq 72 mg/dL; \geq 4.0 mmol/L) at 15, 20, 25 and 30 minutes. Other calculated outcomes were: 1) PG-T0 (time of CHO consumption) and insulin bolus per kg body weight for hypoglycemia induction (insulin-bolus-perKg); 2) the rate of change from hypoglycemia induction till reaching hypoglycemia threshold for PG (rate-change-PG) for insulin concentrations (rate-change-insulin) and for glucagon (rate-change-glucagon), 2) the ratio from hypoglycemia induction till hypoglycemia threshold for insulin (ratio- insulin-increase), and for glucagon (ratio-glucagon-change).

Statistical analysis: Data was reported as means (SD), medians (IQR), minimum and maximum for continuous variables and as count and percentages for categorical variables. We assumed that the change in glucose levels 15 minutes after hypoglycemic treatment in the 16g CHO would be 0.82 ± 1.4 mmol/L and a difference of 1.1 mmol/L between 16g CHO vs. 32g CHO (14, 16). As we aimed to detect a difference between the interventions, we used. Under those assumptions, using a corrected type-I error of 0.025 (0.05/2), and while accounting for 10% dropouts we calculated a sample size of 33 participants for a power of 81%. Calculations were done using SAS 9.4 power procedure for paired design. For outcome comparisons between 16g CHO vs 32g CHO, a linear mixed effect model (LMEM) was applied with Gaussian family and identified link function, with the intervention, treatment sequence, period, and PG-T0 entered as fixed effect covariates and subject nested within sequence as random effect. The model is suited for repeated

observations, i.e., adjusts for patient-level intra-correlation. Because time variables have positive values that are often not normally distributed, non-parametric bootstrap procedures were used to estimate parameters and their 95% confidence interval in those cases. R software version 3.1.2 and SAS 9.4 were used for data analysis. A p value < 0.05 was considered as a statistically significant result.

RESULTS

A total of 41 participants were initially recruited and signed the informed consent form. A detailed description of the recruitment process, the drop-outs and exclusions during the study are detailed in Figure 1. For the final analysis, the results of a total of 32 participants were included; all of whom have completed the interventions at the PG 3.0-3.5 mmol/L threshold and 29 have completed all four interventions including the PG < 3.0 mmol/L (Figure 1). The participants (56.2 % Females) had a mean (SD) age of 46.1(17.1) years, HbA1c levels of 7.1 (0.9) %, diabetes duration of 27.5 (17) years, body mass index (BMI) of 25.7 (3.4) kg/m², total daily insulin dose of 0.5 (0.2) U/Kg/day with 56.2% of them using CSII therapy (Table 1). Figure 2 shows the progression of PG levels from 60 minutes before hypoglycemia thresholds are reached to 60 minutes after CHO consumption separately for each trial arm.

For hypoglycemia treatment outcomes at the threshold of PG < 3.0 mmol/L, the comparisons between 16g vs. 32g CHO intake showed the following respective results (Table 2); 1) a change of PG at 15 min of 0.8 (0.9) mmol/L vs. 0.8 (1.0), p=1.0; 2) similar change of PG at 20 min at 1.4 (1.0) mmol/L; 3) a second treatment with 16g CHO when PG was still < 3.0 mmol/L at 15 minutes in 9 and 10 participants and a second treatment with 16g CHO when PG was still < 4.0 mmol/L at 45 min in 4 and 2 participants; 4) time to hypoglycemia correction (PG ≥ 4.0 mmol/L) of 24.1 (9.40) min vs. 26.7 (14.9) min, p=0.4; 5) percentage of participants who corrected their hypoglycemia at 15 min were 24.1% vs. 20.7%. No significant differences were observed between the two arms in insulin bolus/kg body weight given to induce hypoglycemia (Table 2) nor for insulin plasma levels at the time threshold was reached and hypoglycemia treated. Glucagon levels did not change significantly from baseline either (Table 2).

For the PG threshold of 3.0-3.5 mmol/L, statistically significant differences were found for many hypoglycemia treatment outcomes with the 16g vs 32 g CHO intake as follows, respectively (Table 2); 1) PG change at 15 min of 0.08 (0.8) mmol/L vs. 0.6 (0.9), $p= 0.02$; 2) PG change at 20 min of 0.3 (0.9) mmol/L vs. 1.1 (1.1), $p= 0.004$; 3) a second treatment at 15 minutes in 11 vs. 4 participants and a second treatment at 45 min in 5 and 2 participants; 4) time to hypoglycemia correction (PG \geq 4.0 mmol/L) of 31.9 (15.2) min vs. 23.7 (13.6) min, $p= 0.004$; 5) percentage of participants with corrected hypoglycemia at 15 were 18.7% vs. 46.9%. Insulin bolus/kg body weight given to induce hypoglycemia (Table 2) and insulin plasma levels at the time threshold were comparable between the two arms as well as glucagon levels (Table 2).

A regression analysis was carried out on all data with change in PG at 15 minutes as a dependent variable and participant, sex, diabetes duration, BMI, PG at treatment and rate of PG change, initial CHO treatment, insulin and glucagon plasma levels at treatment, rate of change of plasma and glucagon, ratio of change of insulin and glucagon as covariates. Whether we ran a one step, a stepwise, a forward or backward approaches for the regression, only rate of change of plasma insulin was significantly negatively associated with PG change at 15 min. In the backward regression approaches, initial CHO intake and PG at end of CHO consumption (PG-T0) were though kept in the model without reaching a statistically significant level (Table 3).

DISCUSSION

The efficacy of non-severe hypoglycemia treatment was investigated at two frequently encountered thresholds of PG 3.0-3.5 mmol/L and of PG $<$ 3 mmol/L (serious hypoglycemia) while comparing an initial intake of 16g CHO (current recommendation), to the double dose of 32g (observed patient practice). Overall, our results show that NS-H is difficult to treat requiring **1)** longer time than previously reported for correction with 25 to 30 minutes to reach a safe PG level of 4 mmol/L, **2)** large inter and intra patient variation for time to correction and **3)** some advantage when using an initial intake of 32 g rather than 16g of CHO at the 3.0- 3.5 mmol/L treatment threshold with more rapid correction and lower need for repeated treatment.

The final results were not in line with our original hypothesis that 16g CHO would be a sufficient initial dose when hypoglycemia is between 3-3.5 mmol/L for most episodes and that a higher initial dose of 32g would be better when hypoglycemia is more serious and lower than 3 mmol/L. The choice of 32g in our study was based on the observational trial of patients' practices in real life conditions that showed an average intake 32 ± 24 g CHO within the first 15 min of a hypoglycemic episode (6). Another group has tested three different strategies with consumption of 15g or 0.2 g/Kg or 0.3 g/kg of body weight of CHO (glucose tablets) when a capillary glucose was < 4 mmol / L with, if necessary, a repetition of the treatment after 10 minutes if the capillary glucose level did not reach a value ≥ 4 mmol/L (16). The study was also conducted in free life conditions with spontaneous hypoglycemia episodes. The consumption of 0.3g/kg of CHO (equivalent to 20 g for a person with 70Kg body weight) with a repetition at 10 minutes was the most effective strategy. In the same study the authors also observed that a second treatment was often necessary when the baseline capillary glucose was < 3.1 mmol/L and thus suggested that an initial treatment with 0.6g/Kg of CHO (equivalent to 42 g for a person with 70Kg body weight) could be more effective when hypoglycemia treatment is initiated at such threshold now considered in most guidelines as a serious hypoglycemia level (16, 17). The change in capillary glucose levels in this study were also higher than those observed in ours with an average increase of 1.5 mmol/L with the 0.3/Kg strategy and 1.1 mmol/L with the 15g CHO intake. The differences in hypoglycemia thresholds, CHO doses and the type of glucose measurement (capillary vs. sensor vs. plasma) makes direct comparisons among studies difficult especially due to the rarity of published trials about NS-H treatment with oral CHO.

In our study, the change in PG at 15 min was comparable to that seen for NS-H treatments with 16g CHO in patients using CSII in a recently published study (0.85 mmol/L) (14) but much lower than that reported in older studies (average PG +1.5 mmol/L) (12, 13) and what is expected in NS-H treatment guidelines (2, 11). Differences in the type and mode of administration of insulin which was intravenous regular human insulin in the old studies vs. subcutaneous rapid insulin analog in ours could in part explain the differences. Another possibility is that the switch to intensive insulin therapy following the DCCT landmark

study (3), facilitated by insulin pumps, insulin analogs and more recently CGM availability, resulted in higher basal insulin levels than in older studies. Over the last 40 years, while diabetes management has witnessed major advances in therapeutic options and devices, the recommendations for NS-H correction with oral CHO have in contrast remained constant and uniform regardless of differences in patients or hypoglycemia conditions.

There were interesting observations at the threshold of 3.0-3.5 mmol/L which is likely the most frequent scenario faced by patients living with T1D. There appears to be an advantage of initially consuming 32g CHO over 16g; at 15 minutes it resulted in higher PG rise and correction of number of hypoglycemia episodes with a lower need to a second treatment for PG that were < 3.0 mmol/L. When comparing all four arms, although this was not the objective of the trial (which was rather based on a comparison by threshold), 32g CHO consumed at PG above 3.0 (3.0-3.5 mmol/L) threshold appears to be the option that secured the fastest treatment, taking into account that a treatment at higher threshold would decrease the overall time spent in hypoglycemic ranges < 4.0 mmol/L. With 32g CHO at 3.0-3.5 mmol/L, 47% of episodes were corrected at 15 min (vs. 20 to 24% for other arms) and only 12.5% requiring a second treatment at 15 min (vs. one third of episodes in other arms). Interestingly, this resonates with patients' practices of a mean initial consumption of 32g intake in a recently conducted prospective study (6). In addition, in our study this higher initial CHO intake did not translate into hyperglycemic rebound with mean PG at 60 min after hypoglycemia treatment, of 8.3 (1.9) mmol/L with 32g CHO intake compared to 5.5 (1.4) mmol/L with 16g CHO intake (Table 2 & Figure 2). However, this potential advantage with an initial consumption of 32 g CHO did not apply at the lower serious hypoglycemia threshold.. It will be thus essential that the observation of a potential benefit of higher initial CHO intake for some hypoglycemic episodes be confirmed before this could be recommended. The important frequency of a required second treatment (overall mean of 80%) should be highlighted to underscore the importance of investigating ways to establish an initial treatment leading to higher rate of success without the need of repeated treatment.

When pooling all hypoglycemia episodes, the rate of change of insulin from the time of induction to the time of reaching the threshold for CHO intake correlated negatively with

PG change at 15 minutes. This observation deserves to be replicated in future larger studies powered to study the effect of differences in insulin parameters on the efficacy of NS-H treatment. Hypoglycemia in T1D is by default a result of iatrogenic insulin therapy (3, 4, 11). However, the effect of insulin levels or their rate of change on the efficacy of hypoglycemia treatment have not been specifically reported or studied. Such information and studies would be beneficial to technological advances in diabetes management; such as the development of artificial pancreas algorithms or other diabetes applications, especially if insulin sensors are developed in the future similar to glucose sensors (18). In addition, this observation could imply that rather than basing hypoglycemia treatment on glucose threshold reached, the rate of glucose decline (an imperfect but accessible surrogate of insulin rate of change using CGMS), could modulate the treatment approach (e.g. initial amount of CHO and/or repeated treatment).

Overall, the results of our study shed light on the difficulty of treating NS-H in patients living with T1D to easily and rapidly reach a safe glucose level. Other than the long time it takes for this correction (30 minutes or more for most episodes), additional CHO intake translates into extra calories while the incidence of overweight or obesity is increasing in T1D patients with all their related cardiometabolic complications (19). CHO intake for hypoglycemia correction could represent 10% of overall caloric intake (6). In addition to avoiding elevated circulating insulin levels, better treatment modalities that would be safe, fast without added caloric consumption are needed for NS-H treatment. Injectable glucagon mini-doses (100-300 ug) would be an option to investigate especially with easy-to-use stable new glucagon formulations (prefilled pen with soluble glucagon or intra nasal glucagon powder) (20, 21). Yet, these new glucagon options are so far only approved for severe hypoglycemia treatment and/or cannot be administered in small doses (nasal glucagon 3mg) (22, 23).

Our study had some limitations. Not all participants presented with similar glucose levels at hypoglycemia induction, nevertheless with the body weight and baseline glucose adjusted insulin regimen we used, glucose hypoglycemic threshold (figure 2) was reached in comparable manner with minimal inter participant variability (low SD). Subcutaneous insulin would result in inter- patient variabilities due to differences in absorption but this

route of administration in contrast to intravenous insulin for hypoglycemia induction is more representative of real life conditions. It would also be needed to replicate our results in spontaneous hypoglycemia episodes in free life conditions while using glucose sensor and/or capillary values but establishing more efficient strategies in standardized conditions is an important first step. When better approaches will be established in adults they will need to be confirmed and/or adapted for the pediatric population.

In conclusion, non-severe hypoglycemia treatment in T1D with oral CHO is difficult and takes longer time than previously reported with a frequent need to repeat treatment if current guidelines were to be followed. Better methods and more studies are needed to tackle this essential aspect in the lives of people living with T1D and find more effective hypoglycemia treatment options.

ACKNOWLEDGMENT

We thank all the participants in our clinical trials for their valuable time and acceptance for repeated induced hypoglycemic episodes, the nurses and clinical research personnel at the Montreal Clinical Research Institute for their invaluable work and efforts. Funding: Juvenile Diabetes Research Foundation (4-SRA-2018-651-Q-R) and CIHR/SPOR (JT1-157204). NT is a scholar of the Canadian Institute of Health Research and holds the CIHR Banting and Best doctoral award.

DISCLOSURE STATEMENT

RRL has received research grants from Astra-Zeneca, Eli Lilly, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has been a consultant or member of advisory panels of Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. He has received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has received in kind contributions related to closed-loop technology from Animas, Medtronic, and Roche. He also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi. He holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. RRL and VM received purchase fees

from Eli Lilly in relation with closed-loop technology. All other authors have no relationships or activities that might bias, or be perceived to bias, their work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NT, VG, VM, RRL designed the study. NT, VP, DB conducted data collection. NT, AS conducted data analysis , NT, AS-B, VG, RC, RRL helped in data interpretation. NT drafted the manuscript which was critically revised by VP, VG, AS-B, AS, DB, RC, RRL. All authors revised the final draft and approved its contents.

Table 1. Baseline characteristics of the participants

N (F/M): 32 (18/14)	Means (SD)	Minimum / Maximum
Age , years	46.1 (17.1)	19.5 / 71.5
HbA1c, %	7.1 (0.9)	5.5 / 9.9
Diabetes duration, years	27.5 (17.0)	3 / 63
BMI, kg/m ²	25.7 (3.4)	20.6 / 32.7
Total insulin dose, U/Kg/day	0.5 (0.2)	0.2 / 0.9
Insulin therapy, n: CSII/MDI	18 /14	N/A

BMI is body mass index, CSII: continuous subcutaneous insulin infusion, MDI: multiple daily injections; N/A: not applicable

Table 2. Comparison of hypoglycemia treatment outcomes at 16g vs 32g CHO and different thresholds.

Outcomes	Hypoglycemia < 3 mmol/L			Hypoglycemia 3- 3.5 mmol/L		
	16 g CHO	32 g CHO	P value	16 g CHO	32 g CHO	P value
Initial CHO intake						
PG-T0, mmol/L*	2.7 (0.2)	2.6 (0.3)	0.6	3.1 (0.4)	3.2 (0.3)	0.3
Insulin bolus/body weight, U/Kg	0.14 (0.25)	0.14 (0.33)	0.8	0.12 (0.21)	0.12 (0.22)	0.6
Changes of PG from PG-T0 at, mmol/L						
15 min (primary endpoint)	0.8 (0.9)	0.8 (1.0)	1.0	0.08 (0.8)	0.6 (0.9)	0.02
20 min	1.4 (1.0)	1.4 (1.0)	1.0	0.3 (0.9)	1.1 (1.1)	0.004
25 min	2.0 (1.1)	2.3 (1.3)	0.7	0.8 (1.0)	1.9 (1.3)	0.0002
30 min	2.2 (1.0)	2.8 (1.5)	0.1	1.0 (1.0)	2.5 (1.6)	<0.0001
Participants with hypoglycemia corrected (PG ≥ 4.0 mmol/L) at, %						
15 min	24.1 %	20.7 %	1.0	18.7 %	46.9 %	0.09
20 min	51.7 %	48.3 %	1.0	21.9 %	46.9 %	0.3
25 min	65.5 %	65.5 %	1.0	46.9 %	81.25 %	0.03
30 min	79.3 %	82.7 %	0.9	59.4 %	81.25 %	0.2
2nd Rx with 16 g CHO at **						
15 min if PG < 3.0 mmol/L, n (%)	9 (31.0%)	10 (34.5%)	1.0	11 (34.4%)	4 (12.5%)	0.1
45 min if PG < 4.0 mmol/L, n (%)	4 (13.8%)	2 (6.9%)	0.7	5 (15.6%)	2 (6.2%)	0.4
Time to correction (PG> 4.0 mmol/L), min	24.1 (9.4)	26.7 (14.9)	0.4	31.9 (15.2)	23.7 (13.6)	0.004
Changes in PG, insulin and glucagon						
Rate-change-PG from baseline to hypoglycemia Rx, mmol/L/min	-0.06 (0.03)	-0.05 (0.02)	0.5	-0.05 (0.02)	-0.05 (0.03)	0.5

Plasma Insulin level at Rx pmol/L	275.7 (183.3)	278.4 (170.1)	0.8	290.3 (165.3)	259.7 (207.3)	0.1
Plasma insulin ratio (hypoglycemia Rx/baseline)	2.6 (1.5)	2.3 (2.0)	0.2	2.4 (1.3)	2.3 (1.6)	0.8
Rate-change-Insulin from baseline to hypoglycemia Rx pmol/L/min	0.17 (0.18)	0.17 (0.25)	1.0	0.21 (0.17)	0.18 (0.22)	0.3
Glucagon plasma level at Rx ng/L	39.6 (16.9)	44.8 (17.7)	0.2	42.6 (19.0)	39.3 (18.4)	0.4
Glucagon ratio (hypoglycemia Rx/baseline)	0.9 (1.1)	1.1 (0.5)	0.6	0.8 (0.3)	1.0 (1.5)	0.07
Rate-change-Glucagon from baseline to hypoglycemia Rx ng/L/min	-0.16 (0.50)	-0.03 (0.31)	0.2	-0.13 (0.24)	0.02 (0.65)	0.2

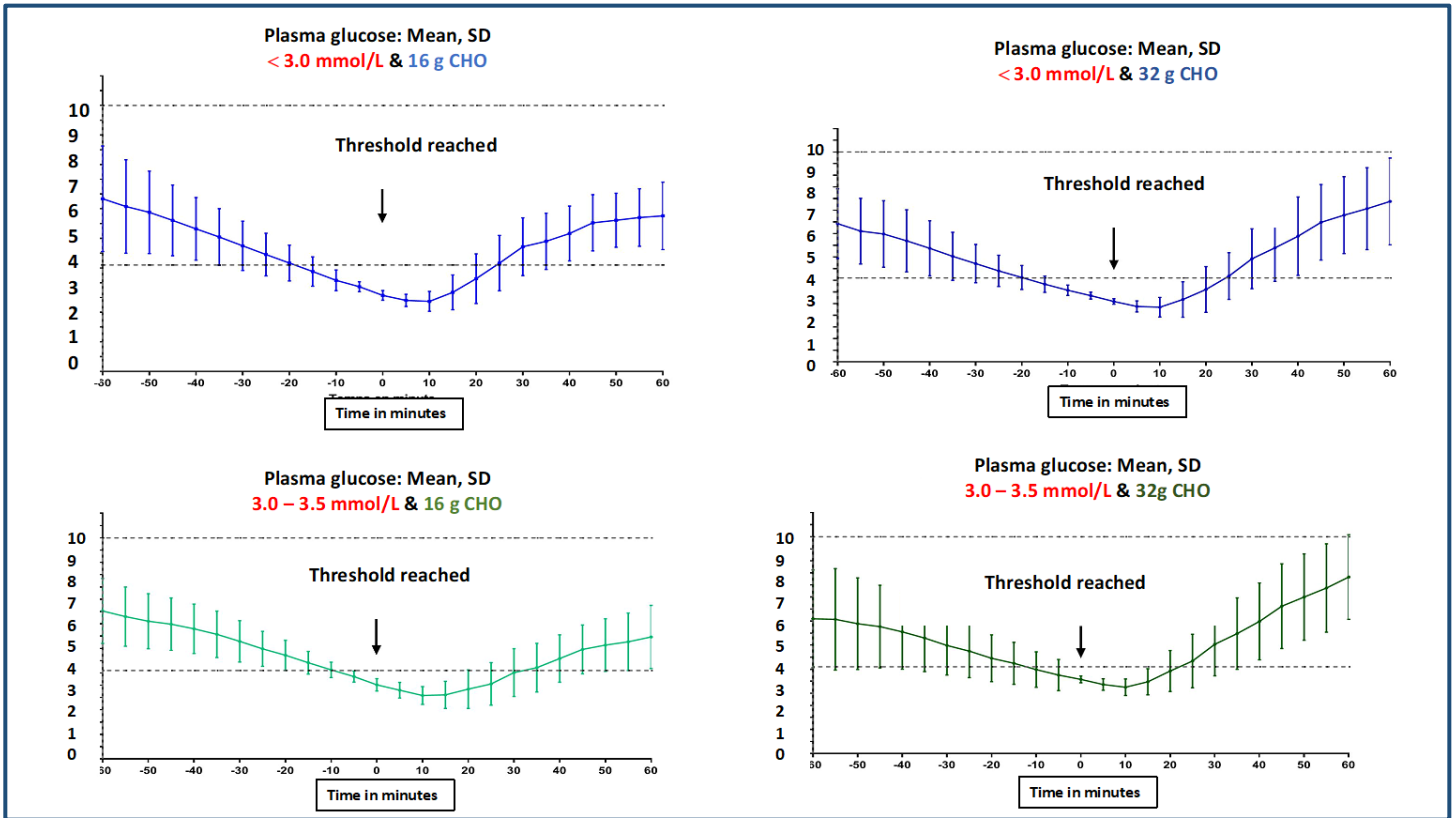
*PG-T0 is the plasma glucose level when the assigned dose of oral carbohydrates (CHO) for hypoglycemia treatment has been fully consumed by the participant, **Rx is for treatment

Table 3. linear regression analysis for the PG change at 15 minutes.

	Beta (correlation coefficient, 95% CI)	P value
Rate-change-Insulin from baseline to hypoglycemia Rx	-1.5 (- 2.3; -0.5)	0.02
Initial CHO intake	0.02 (- 0.003; 0.04)	0.10
PG-T0	- 0.4 (- 0.8; 0.04)	0.08

Besides the variables shown in the table that were retained by the backward linear regression model, the variables entered included participant, sex, diabetes duration, BMI, plasma insulin and glucagon levels at CHO Rx, their ratio of change from baseline, rate of change of glucagon, rate of change of PG and initial CHO intake

Figure 2. Plasma glucose changes from 60 minutes before hypoglycemia treatment till 60 minutes after CHO consumption



Enrollment

Signed informed consent and assessed for eligibility (n=41)

Exclusion/dropout

◆ Excluded (n=4): Diagnosis of T1D questioned (n=1), gastroparesis (n=2), reluctance about catheter insertion (n=1)

Randomized to 4 interventions
First intervention scheduled (n=37)

◆ Excluded (n=3): Vasovagal reaction with IV catheter insertion (n=1), Difficulty with hypoglycemia induction (n=1), Symptoms of hypoglycemia at 90 mg/dL(5 mmol/L) (n=1)

Analysis

2 or 4 interventions completed (n=34)

◆ Dropout (n=1): lack of time at school, had 2 interventions completed but at different thresholds so could not be included in analysis

◆ Clinical trials were stopped due to COVID 19 crisis in all research centers in Quebec, but statistical power was reached for trial
◆ Excluded (n=1): had 2 interventions completed but at different thresholds so could not be included in analysis

Total 122 interventions analyzed (total n= 32 participants)
◆ All 4 interventions completed for the two thresholds (n=29 participants)
◆ At least 2 additional interventions at the 3-3.5 mmol/L threshold completed (n=32)

REFERENCES

1. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
2. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S61-S70.
3. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
5. 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.
6. 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.
7. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1470-3.
8. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(4):362-72.
9. Nadine Taleb VGaRR-L. Insulin Pumps and Artificial Pancreas. In: Ilpo Huhtaniemi LM, editor. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 12019 2nd ed: Academic Press; 2019. p. 245-58.
10. Taleb N, Tagougui S, Rabasa-Lhoret R. Single-Hormone Artificial Pancreas Use in Diabetes: Clinical Efficacy and Remaining Challenges. *Diabetes Spectr*. 2019;32(3):205-8.
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S104-S8.
12. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA*. 1984;252(24):3378-81.
13. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. 1990;150(3):589-93.
14. Gingras V, Desjardins K, Smaoui MR, Savard V, Messier V, Haidar A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: are current recommendations effective? *Acta Diabetol*. 2018;55(3):227-31.
15. Vindedzis S, Marsh B, Sherriff J, Dhaliwal S, Stanton K. Dietary treatment of hypoglycaemia: should the Australian recommendation be increased? *Intern Med J*. 2012;42(7):830-3.
16. McTavish L, Krebs JD, Weatherall M, Wiltshire E. Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med*. 2015;32(9):1143-8.
17. Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes

Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(1):155-7.

18. Bisker G, Iverson NM, Ahn J, Strano MS. A pharmacokinetic model of a tissue implantable insulin sensor. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(1):87-97.

19. 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.

20. Beato-Vibora PI, Arroyo-Diez FJ. New uses and formulations of glucagon for hypoglycaemia. *Drugs Context*. 2019;8:212599.

21. Jackson MA, Caputo N, Castle JR, David LL, Roberts CT, Jr., Ward WK. Stable liquid glucagon formulations for rescue treatment and bi-hormonal closed-loop pancreas. *Curr Diab Rep*. 2012;12(6):705-10.

22. Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1812-6.

23. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piche CA, Dulude H, Sherr JL, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-70.

Chapitre 8 - Discussion

Les dernières décennies ont apporté des progrès significatifs avec de nouvelles thérapies (exemple analogue de l'insuline) et les outils technologiques (exemple : SSGC) pour faciliter la gestion du diabète. Tous ces progrès ont principalement pour objectifs d'optimiser le contrôle métabolique en gardant la glycémie dans les valeurs cibles, tout en réduisant le risque d'hypoglycémie. L'hypoglycémie avec tous ses inconvénients, au niveau de la santé et du fonctionnement psychosocial, reste un défi dans la vie quotidienne de plusieurs personnes vivant avec le diabète insulino-traité et la principale entrave dans l'atteinte du contrôle glycémique optimal. L'amélioration des fonctions des pompes à insuline, les SSGC et tout récemment le développement de la perfusion automatisée de l'insuline en boucle fermée avec les systèmes PA, ont eu des effets bénéfiques sur la prévention de l'hypoglycémie. Toutefois, ces technologies ont leurs avantages mais aussi des limites dont la compréhension approfondie aidera à avancer et optimiser leur fonctionnement et déploiement. Par ailleurs, le traitement des hypoglycémies résiduelles malgré les mesures adoptées doit être rapide et efficace afin de minimiser les inconvénients de l'hypoglycémie et assurer une qualité de vie acceptable pour les personnes affectées.

L'objectif général de l'ensemble des travaux de cette thèse était d'évaluer le rôle de la technologie dans l'amélioration de la gestion du diabète insulino-traité et spécifiquement la prévention de l'hypoglycémie. En adoptant une approche sur plusieurs plans, cette thèse visait à parcourir le rôle de la technologie de point de vue des patients et leurs attentes jusqu'à l'exploration des pistes de recherche peu élaborées du pancréas artificiel étant la technologie la plus avancée, suivie d'une évaluation approfondie de l'efficacité de traitement des épisodes d'hypoglycémie résiduels dans le contexte de différentes modalités d'insulinothérapie.

La revue (Article 1), a mis l'accent sur l'efficacité clinique des outils technologiques pour beaucoup de patients vivant avec le diabète. Il existe des évidences de certains avantages pour les patients qui vivent avec DT1 et aussi pour le DT2 insulino-traité mal contrôlé pour le recours aux pompes. Cependant, les pompes à insuline sont principalement utilisées par les patients atteints de DT1 et très peu de patients atteints de DT2. Il en est de même pour les capteurs de glycémie qui aident à améliorer le contrôle glycémique et réduire le risque d'hypoglycémie. Même pour les patients qui vivent avec le DT1, les taux d'adoption des pompes ou de capteurs de glycémie varient considérablement d'un pays à l'autre en raison des coûts élevés (politique de remboursement), de

l'accessibilité à ces dispositifs et à des équipes de soins spécialisées, de la compréhension du fonctionnement, de la motivation personnelle, etc. Au niveau des systèmes de santé, il importe de bien sélectionner les patients qui bénéficieraient le plus de l'intégration de la technologie dans leur traitement ainsi que d'assurer des stratégies éducatives optimales permettant aux patients de tirer parti de toutes les fonctionnalités des divers appareils. Malheureusement pour les pompes à insuline, il n'existe pas de critères qui permettent de prédire la réponse thérapeutique. La situation est plus claire pour certains dispositifs de SCG, par exemple ceux avec alarme chez les patients ne présentant plus de symptômes lors d'une hypoglycémie. Ceci s'applique également à la technologie la plus avancée soit les systèmes de PA, qui démontrent un avantage clinique en DT1 sur toute autre stratégie d'insulinothérapie mais qui implique plus de complexité et des coûts élevés en lien avec la combinaison constante d'une pompe et d'un capteur de SGC. Pour les systèmes PA, on constate aussi un manque d'études en DT2 insulino-traité; beaucoup de patients vivant avec un DT2 avancé présentent un contrôle glycémique sous-optimal et des difficultés importantes de gestion de l'insulinothérapie. Également, certaines conditions nécessitent plus d'efforts de recherche en contexte de PA pour optimiser cette technologie tels que le contrôle glycémique en relation aux repas et à l'activité physique.

Dans l'ensemble nos résultats ont démontré les points suivants :

- Les outils technologiques sont efficaces (Article 1) et ils sont perçus positivement par la majorité des patients qui vivent avec le DT1 (meilleur contrôle glycémique et diminution des épisodes d'hypoglycémie) et ce malgré les difficultés techniques rencontrées pour les pompes ou anticipées pour le pancréas artificiel (Articles 2, 3).
- Le PA, dans sa forme hybride mono-hormonal, est applicable et assure une amélioration du contrôle glycémique pour les patients avec DT2 insulino-traité, ajoutant ainsi à l'éventail de ses utilisateurs potentiels une grande proportion de personnes diabétiques (Article 4).
- De plus, pour les patients qui vivent avec le DT1, le PA mono-hormonal dans le contexte d'un exercice pratiqué à proximité d'un repas, la fonction hybride qui consiste à annoncer cet exercice à l'algorithme, préférablement, avec une réduction d'un tiers du bolus prandial pour les personnes à risque accru d'hypoglycémie, est l'approche à favoriser (Article 5).
- Bien que l'ajout du glucagon au PA (PA bi-hormonal insuline & glucagon) est une option qui préviendrait davantage le risque d'hypoglycémie, il faut trouver une formulation liquide compatible avec le PA. Le glucagon disponible est stable seulement pour 24 heures une fois

reconstitué (Article 6). Surtout, la sécurité de toute formulation de glucagon devrait être établie dans le contexte de mini-bolus reçus à long terme (Article 7).

- Finalement, le traitement des épisodes résiduels d'hypoglycémie non-sévère avec des glucides consommés selon les lignes directrices n'est pas assez efficace
 - o Que ce soit dans le contexte du PA (Article 8);
 - o Ou avec des patients qui utilisent des injections ou une pompe (article 9)
 - o En effet 30% à 50% des épisodes nécessitent plus que 30 minutes avant d'être corrigés à un seuil sécuritaire de 4 mmol/L.

Des discussions ciblées des résultats (Article 2 à 9), leurs implications cliniques ainsi que les forces et limites des études sont abordés sous quatre thèmes principaux; technologie et perceptions des patients, PA mono-hormonal et situations peu explorées, stabilité et sécurité du glucagon en PA, et traitement de l'hypoglycémie. Les perspectives des études réalisées dans le cadre de cette thèse sont présentées à la fin de ce chapitre.

8.1 Technologie et perception des patients (Article 1)

Récemment, l'accent est davantage mis sur le rôle de la perception et des attentes des patients pour définir et évaluer la recherche sur les modalités de traitement afin de les mieux adapter aux besoins des utilisateurs et d'optimiser les soins cliniques (209, 210). Dans ce sens, saisir des données rapportées par les patients (*Patient-Reported Outcomes : PRO's*) sur l'expérience, l'impression et les attentes des outils technologiques en diabète est essentielle pour soutenir une approche de soins centrée sur le patient. Les *PRO's* peuvent également compléter les sources traditionnelles d'évaluation de ces technologies, tels que les essais cliniques randomisés pour l'évaluation de l'efficacité clinique des traitements. Pratiquement, ce type d'évaluation via *PRO's* devrait constituer un processus continu dès la conception d'une nouvelle technologie (attente des futurs utilisateurs potentiels) jusqu'aux étapes ultérieures de déploiement (utilisateurs actuels). Il importe de mettre à jour suivre ces évaluations selon les avancements des fonctionnalités de ces outils. Avoir la perspective des utilisateurs actuels ou potentiels pourraient aider les professionnels de la santé, les chercheurs et les compagnies à optimiser la fonction et l'adoption de la technologie par les patients.

Nous avons alors effectué deux études pour évaluer les perceptions et expériences des patients qui utilisent les pompes à insuline et ceux qui sont des utilisateurs futurs potentiels des systèmes PA (mono- et bi-hormonal).

8.1.1 Questionnaire sur les pompes à insuline (Article 2)

On voulait explorer les avantages et les inconvénients des pompes du point de vue des patients adultes vivant avec le DT1 et utilisateurs de cette technologie pour gérer leur diabète. De façon intéressante, un meilleur contrôle de la glycémie a été rapporté par 72% des participants suite à l'adoption des pompes et 68% ont eu une diminution du nombre des épisodes d'hypoglycémie tandis que 50% ont aussi rapporté une diminution de la gravité de ces épisodes. En même temps, 82% ont rapporté un poids stable ou réduit après l'initiation des pompes. Ceci est en concordance avec ce qui est rapporté dans les essais cliniques et observationnels qui comparent les pompes aux injections multiples (réduction en moyenne de 0,3 à 0,5% de l'HbA1c) (19, 22, 211). De plus, au cours de la dernière année d'utilisation des pompes, les participants n'ont perçu aucune augmentation de l'anxiété / de l'inquiétude (84%), aucun impact négatif sur la vie (89%) ou sur les absences du travail / de l'école (82%).

Dans cette étude, on s'intéressait surtout à examiner les problèmes techniques et les événements indésirables associés aux pompes compte tenu du manque relatif de la littérature à ce sujet (au moment de cette étude). D'ailleurs, une déclaration conjointe de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) et du groupe de travail sur la technologie du diabète de l'*American Diabetes Association* (ADA) a été publiée en 2015 après avoir examiné les données sur la sécurité, les risques et les avantages des pompes (21). Le panel avait souligné l'importance de normaliser et d'améliorer les systèmes de notification de la sécurité et des événements indésirables de l'utilisation des pompes comme les données disponibles étaient jugées insuffisantes (21).

Les événements indésirables (EI) avec les pompes sont généralement classés en dysfonctionnements de la pompe et problèmes au kit de perfusion liés au cathéter lui-même ou aux réactions cutanées au site d'insertion. On constate, selon nos résultats, de nombreux EI rapportés par les participants. Au cours de la dernière année, au niveau du dysfonctionnement de la pompe et du cathéter, on compte des problèmes de blocage (52%), pliage de la canule (50%), bulles d'air (46%), arrêt de la pompe (55%). Considérant qu'un suivi prospectif au milieu des années 80 de 127 patients a montré une panne de pompe de 25% (212), il semble

que les progrès réalisés dans la technologie des pompes ont probablement introduit de nouvelles fonctions. Tout en apportant de nouvelles possibilités pour la prise en charge du DT1, ils semblent être aussi la source de nouveaux défis qui sont probablement sous-estimés par les équipes de soins et les autorités de santé. Cette possibilité mérite d'être prise en considération lors de l'introduction des multiples nouvelles fonctions aux pompes ou de nouveau cathéters. De plus, les caractéristiques des ensembles de perfusion/cathéters disponibles sur le marché sont très variables (le type de matériau de la canule et l'angle d'insertion recommandé de l'aiguille/du cathéter, le matériau et la longueur de la tubulure, les options de déconnexion de la tubulure du cathéter etc.) (213) et il y a très peu d'évaluation des dysfonctionnements reliés au cathéters. Il devient donc difficile d'établir la fréquence et les causes de leurs dysfonctionnements surtout par manque de collecte de données systématiques sur les EI pour chacun de ces modèles. Très peu d'études ont rapporté ce type de problème et ces questions sont rarement abordées lors des visites médicales. Les EI cutanées au site d'insertion du cathéter étaient aussi nombreux (douleur (84%), problèmes d'adhérence à la peau (76%), irritation (69%), lipodystrophie (45%). On retrouve de fréquences semblables de réactions cutanées même avec des études plus récentes que la nôtre (214-217). Dans une de ces études, 65% des répondants à un questionnaire ont signalé des problèmes de la peau liée à l'utilisation des pompes (215). Un fardeau émotionnel accru du diabète était associé aux problèmes cutanés chez une autre cohorte d'enfants et de jeunes adultes (3 à 25 ans) liés aux pompes et aux SSCG et un recours (évalué par l'outil *Problems area in diabetes (PAID)* qui mesure la détresse émotionnelle chez les personnes atteintes de diabète) entraînant un arrêt d'utilisation chez 22% des utilisateurs (216).

À la lumière de nos résultats, on s'intéressait également à évaluer l'association entre les problèmes des « sets » de perfusion/réactions cutanées et les pratiques des participants quant à la durée moyenne de changement de leurs sets de perfusion. Les fabricants de pompes à insuline recommandent de ne pas dépasser 3 jours avant de remplacer ces dispositifs ; une recommandation qui reste constante depuis l'introduction de cette technologie sur le marché dans les années 80 (218, 219). De façon intéressante, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre les problèmes rapportés par les patients et la durée moyenne de remplacement des sets de perfusion (≤ 3 jours vs. > 3 jours) ; sachant que 33 % des participants les gardaient pour > 3 jours (moyenne de $4,53 \pm 0,87$ jours). Nous avons réalisé par la suite une

revue de la littérature dédiée à la durée d'utilisation des sets de perfusion/cathéters (219). Cette revue a montré qu'une utilisation plus longue du cathéter est généralement associée à un risque d'EI plus élevé, mais a indiqué également une grande variabilité inter-patients dans la vie réelle (219, 220). Certains patients gardent leurs cathéters beaucoup plus longtemps que recommandé sans preuve claire qu'une telle pratique compromettrait le contrôle de la glycémie ou augmentait la fréquence des autres EI. De plus cette recommandation est principalement basée sur des habitudes historiques plus que sur une évaluation scientifique de la fréquence optimale du changement (219). Notre principale conclusion était donc que le temps de port du cathéter pourrait être individualisé mais sans compromettre l'objectif principal de maintenir un contrôle glycémique optimal avec des effets secondaires locaux minimes et en particulier l'apparition des lipodystrophies (219). Des pistes potentielles pour prolonger la durée de vie des cathéters doivent être explorées pour améliorer la thérapie par pompe à insuline.

De nombreux problèmes liés aux « sets » de perfusion (cathéters et modules d'injection sous cutané) ont été signalés depuis les années 80, alors que peu de progrès ont été réalisés au cours des trois dernières décennies dans la compréhension et la résolution de ces problèmes (217). De plus, l'utilisation actuelle appropriée des sets de (2-3 jours) ne concorde pas avec la durée de vie des sondes des SSGC (7-10 jours). Idéalement pour optimiser l'utilisation et le développement des systèmes de pancréas artificiel un seul site d'insertion pour le cathéter et la sonde de SSGC avec un changement synchrone est souhaitable.

Une autre observation importante qui ressort de notre étude est le manque de communication régulière des patients avec l'équipe de soins. Alors que tous les participants ont déclaré avoir subi un ou plusieurs EI liés aux pompes et/ou les sets de perfusion, seulement 37% rapportaient avoir discuté ces problèmes lors des visites médicales. Des efforts supplémentaires par toutes les parties concernées sont donc indispensables : 1) les fabricants (transparence et partage des informations du monde réel, études du type *post-marketing*) ; 2) les chercheurs (études plus approfondies pour comprendre la réponse des tissus sous-cutanés aux cathéters insérés, collecte des tissus des patients, implication des patients partenaires) ; 3) équipe soignante (plus de vigilance et en encouragement des utilisateurs à signaler tous les EI et à partager leur expérience, faciliter des formations structurées sur la technologie et le développement des directives claires) ; 4) les patients (comprendre l'importance de rapporter les EI plutôt que d'apprendre à vivre avec).

Donc, l'harmonisation des efforts est indispensable pour optimiser une technologie qui est perçue positivement par les patients, dont l'efficacité clinique est prouvée pour une large fraction des patients (meilleur contrôle et réduction d'hypoglycémie) et qui est une composante essentielle des systèmes prometteurs de pancréas artificiel.

8.1.2 Questionnaire sur le pancréas artificiel (Article 3)

Le PA est une technologie en cours de développement avec seulement quelques systèmes hybrides qui ont été récemment mis sur le marché. Une évaluation des attentes des futurs utilisateurs potentiels est donc importante pour favoriser le développement de versions qui seront facilement adoptées par les patients et les professionnels de la santé. Ceci s'ajoute à la rareté des rapports qui adressent spécifiquement cet aspect tandis que la plupart des études accompagnaient ou suivaient la participation à des essais cliniques contrôlés et randomisés de l'efficacité des systèmes PA. Donc ces quelques rapports présentent des biais puisque les patients qui ont participé aux études ont certes un vécu significatif, mais représentent aussi un sous-groupe de patients probablement plus engagés et susceptibles d'accepter des inconvénients que la population générale qui vit avec le DT1. Ainsi s'intéresser à une population de patients qui n'a pas déjà participé à des essais cliniques en PA peut aider à capturer plus d'attentes et mieux représenter les perspectives des futurs utilisateurs.

Dans l'ensemble, les répondants à notre questionnaire avaient des impressions positives sur l'utilisation, parmi les répondants : 91% comprenaient le fonctionnement des systèmes PA, 79% leur faisaient confiance pour administrer la bonne dose d'insuline, 80 % s'attendaient à une amélioration de la qualité de vie et ainsi 73% étaient prêts à remplacer leur traitement actuel par un système PA. À noter aussi que l'analyse de régression a révélé une meilleure acceptation des nombreux aspects du système PA par les utilisateurs actuels de la technologie; en particulier par les utilisateurs actuels d'une pompe à insuline. Il est donc raisonnable de s'attendre à ce que la familiarité avec l'utilisation des pompes et des SSGC pourraient faciliter l'acceptation et la transition vers le PA. D'ailleurs, une nouvelle position des experts Français à propos de la mise en place des systèmes PA a été récemment publiée. Les possibles prérequis pour l'utilisation du PA incluaient entre autres une insulinothérapie par pompe depuis au moins 6 mois et une maîtrise de la pompe et des SSGC (221).

Seulement 18% exprimaient une certaine inquiétude de laisser l'algorithme contrôler leurs taux de glucose. Par contre, la majorité, soit 88%, favorisait un certain contrôle sur les systèmes en

ayant le choix d'ignorer ou de modifier les instructions de l'algorithme. Il importe que les manufacturiers prennent une telle information en considération pour optimiser l'adoption du PA dans le futur. Un autre aspect qui doit également attirer leur attention est que seulement 30% toléreront une fréquence d'alarmes qui dépassent 3 fois par jour. La fatigue des alarmes est un inconvénient déjà exprimé par plusieurs patients surtout avec les SSGC, a été bien documenté dans la littérature (222-224), même comme étant la raison principale pour l'arrêt des SSGC (224). L'impact négatif sur l'image corporelle était signalé plus fréquemment par les femmes (46%) que par les hommes (18%). La conception des appareils plus petits et discrets serait un atout pour certains utilisateurs potentiels qui ont de telles préoccupations.

D'autre part, des attentes élevées ont été exprimées par les participants à notre étude. Bien que ce soit, un signe encourageant vu l'efficacité clinique du PA. Toutefois, il faut s'assurer que les utilisateurs acceptent les contraintes et qu'ils aient des attentes réalistes pour une bonne adoption du PA et minimisation de l'abandon dans le futur (221). Par exemple, de nombreux participants ont signalé des difficultés avec le contrôle de la glycémie autour de l'activité physique (52%) et des repas (48%). Ces résultats reflètent une lutte continue pour la gestion de leur maladie. Donc il importe d'aligner les attentes élevées du PA avec ses limites, au moins pour les systèmes hybrides disponibles et qui seront, pour les prochaines années les seuls types de PA disponibles avant une possible évolution avec les formes bi-hormonales qui pourraient permettre de progresser vers l'automatisation complète. On devrait bien expliquer aux utilisateurs que ces systèmes requièrent toujours leur intervention autour des repas et des exercices et que pour certaines conditions il reste des incertitudes quant à l'approche optimale, tel que bien décrits par des revues de notre groupe (15, 16, 171). Nous abordons dans une autre partie de cette thèse les modalités de traitement des hypoglycémies résiduelles.

Les participants n'étaient pas anxieux de partager leurs données personnelles et leurs profils glycémiques via des systèmes AP, ce qui reflète probablement l'acceptation et l'omniprésence de la technologie qui touche constamment notre vie quotidienne. Également, les participants exprimaient un enthousiasme pour adopter un système PA bi-hormonal malgré la complexité accrue de l'ajout du glucagon, un signe additionnel d'ouverture à la technologie en général et probablement aussi au désir de réduire le plus possible les épisodes d'hypoglycémie.

À noter que notre groupe de recherche s'est intéressé aux aspects éthiques liés à la sélection des patients (178) avec une revue de la littérature qui a identifié des enjeux qui recourent très

largement ce que nous avons retrouvé lorsque nous avons interrogé les patients : La couverture publique et privée du pancréas artificiel pourrait être rentable et justifiée. Les critères de sélection des patients doivent garantir un accès équitable et une sensibilité aux résultats rapportés par les patients. Le coaching et le soutien des patients par des professionnels de la santé ou des représentants de l'industrie pourraient aider à susciter des attentes réalistes chez les patients. Enfin, le pancréas artificiel augmente la visibilité du diabète et pourrait générer des problèmes liés à l'identité personnelle du patient (178).

Forces et limites des deux études de questionnaire en ligne

Les deux études ont visé à explorer des domaines sous-évalués en général et au Québec en particulier. Leurs résultats pourraient aider les professionnels de la santé en diabète au Québec à mieux comprendre les expériences des patients (pompes) et les attentes (PA). De plus, des données démographiques et portant sur le degré du contrôle métabolique sont disponibles via ces deux études.

Une des limites pour les deux sondages est que la moitié des participants étaient des diplômés universitaires, similairement aux taux observés dans des précédents sondages en ligne sur le DT1 au Québec (225). Les participants éduqués peuvent être plus prêts à répondre à de tels sondages, ce qui pourrait exercer un biais de sélection sur les réponses, mais nous avons ajusté pour le niveau d'éducation lorsque cela était possible dans nos analyses. Le sondage était offert uniquement en français pour le PA de sorte que certains participants anglophones n'ont peut-être pas participé, mais cela ne devrait pas affecter la validité globale des réponses. Par contre, le sondage sur les pompes étaient offerts dans les deux langues mais la majorité des répondants avaient choisi la version française. Les taux de rappel (se souvenir ou non d'un épisode par exemple un effet secondaire) sont connus comme des lacunes des questionnaires en général et cela aurait pu être le cas pour celui des pompes.

Les gammes d'HbA1c rapportées reflètent un meilleur contrôle comparativement aux valeurs habituellement observées dans la pratique clinique mais elles restent proche des valeurs rapportées par d'autres questionnaires (225). Par conséquent, malgré la similarité avec le profil des patients suivis dans la pratique clinique, nous ne pouvons pas garantir que les échantillons soient pleinement représentatifs de la population québécoise ou canadienne. Nous retrouvons des indices qui suggèrent que ces études ont recruté des patients en moyenne plus éduqués et

réussissant à atteindre un meilleur contrôle que ce qui est connu de la population qui vit avec le DT1 au Québec. Une telle représentation sera assurée par nos études ultérieures plus amples tel que le premier registre DT1 au Québec : l'étude BETTER.

8.2 PA mono-hormonal et situations peu explorées

8.2.1 PA et DT2 avancé et insulino-traité (Article 4)

Les personnes atteintes de DT2 avancé présentent en général des difficultés pour atteindre les cibles glycémiques et maintenir une bonne gestion de leur maladie (182, 183). L'initiation de l'insulinothérapie est souvent différée mais même par la suite le contrôle reste sous-optimal pour beaucoup de patients (6). Avec l'efficacité du PA démontrée en DT1, il semble intuitif de considérer son applicabilité en DT2 insulino-traité. Les deux études menées en DT2 insulino-traité pour tester le PA mono-hormonal étaient restreintes à des personnes hospitalisées alors que l'étude du même groupe de faisabilité était menée chez des jeunes avec DT2 qui étaient sous hypoglycémiant oraux (179-181). La physiopathologie n'étant pas identique en DT1 et DT2 insulino-traité, il faut tester la faisabilité des différents algorithmes initialement conçus pour le DT1 pour contrôler le DT2 avant de lancer des études étendues. Dans ce sens, on a mené notre étude pour tester l'algorithme développé à Montréal chez des patients DT2 insulino-traité (au moins 3 injections par jour). Nous avons choisi ce groupe qui est déjà sous insulinothérapie intensive et qui n'est ni malade ni hospitalisé pour une évaluation qui sera généralisable à la population d'intérêt pour les études futures. Même si les nouvelles classes de médicaments disponibles retardent l'utilisation de l'insulinothérapie, cette thérapie reste essentielle pour la prise en charge du DT2 et il est estimé que le nombre de patients avec le DT2 nécessitant une insulinothérapie intensive est au moins aussi important que les patients qui vivent avec le DT1 et que les problématiques d'hypo et d'hyperglycémies surviennent à des fréquences qui sans être identiques restent élevées (6, 90, 91, 182). Cela doublerait donc le nombre de patients potentiellement éligibles pour un PA.

Nos résultats ont démontré un effet favorable du PA mono-hormonal et l'applicabilité de l'algorithme dans ce groupe de participants. Le PA mono-hormonal a considérablement amélioré le contrôle de la glycémie pendant la nuit avec une augmentation de 21,6% du temps médian passé dans les valeurs cibles (4-8 mmol/L). Il a de même maintenu une

tendance globale améliorée sur 24h en augmentant de 7,3% le temps dans les cibles (4-10 mmol/L pour les deux heures post-repas et 4- 8 mmol/L autrement). L'amélioration observée du temps de présence de glucose dans la cible pourrait avoir des implications cliniques importantes à la lumière de l'accumulation de preuves liant le temps de la cible à des complications telles que la prévalence et la gravité de la rétinopathie et de la microalbuminurie dans le DT2 (226, 227). Par rapport aux résultats publiés dans un milieu hospitalisé qui favorisaient également le PA, les pourcentages de temps dans les cibles dans notre étude étaient plus élevés dans les deux bras PA et contrôle (180, 181). Contrairement à notre étude, le PA appliqué en milieu hospitalisé était automatisé sans administration de bolus aux repas, les participants étaient malades et les % du temps dans les cibles étaient calculés à partir des valeurs du SSGC et non pas des valeurs de glucose plasmatique (180, 181). Tout comme en DT1, l'avantage du PA était surtout significatif pendant la nuit (142, 143). Le contrôle du glucose postprandial n'est pas optimal même en contexte de PA (15). Donc, l'ajout de la pramlintide en PA est une option à considérer autant en DT2 qu'en DT1 (26, 159). D'autres thérapies adjacentes pourraient apporter des bénéfices pour la glycémie postprandiale, tel que les analogues des récepteurs GLP-1, et les insulines ultra-rapides en développement (15, 228).

Dans l'ensemble, les épisodes d'hypoglycémie étaient rares dans les deux bras; un seul participant a eu des hypoglycémies dans les deux bras tandis que deux ont eu des hypoglycémies seulement sous injections multiples. Donc malgré l'amélioration du contrôle glycémique, il n'y a pas eu une augmentation du risque d'hypoglycémie. Toutefois, le design de notre étude n'incluait pas des situations qui majorent le risque d'hypoglycémie. Des marches simples de 15 minutes étaient encouragées au centre de recherche deux fois par jour, autrement les participants étaient plutôt sédentaires. De plus, pour un meilleur contrôle, la quantité d'insuline administrée au total était significativement plus basse en PA qu'en injections multiples (84 IU vs. 116 IU, $p < 0,001$). Cependant, cette différence est au moins en partie due à l'administration en infusion continue de l'insuline via une pompe comparativement aux injections plutôt qu'au PA. La différence aurait probablement été moindre si le bras de contrôle était une insulinothérapie via pompes à insuline au lieu d'injections multiples.

D'ailleurs l'algorithme était initialisé avec le poids de chaque participant et une réduction de 30% de sa dose quotidienne d'insuline (moyenne sur les trois jours qui précèdent l'intervention en PA). En comparaison, dans l'étude d'envergure OPT2MISE (495 participants) qui a démontré l'avantage des pompes en DT2 (différence d'HbA1C de -0,7% vs. injections multiples optimisées), la dose quotidienne totale d'insuline était réduite de 20% et maintenue pour 12 mois (74, 122).

De façon intéressante, lors du téléchargement des données SSGC des patients qui ont gardé leur Dexcom pendant quelques jours à domicile, une grande variabilité de la glycémie a été observée. De plus, le profil glycémique était très différent de celui collecté pendant les interventions contrôles de 24h sous injections multiples au centre de recherche, avec des fluctuations et des épisodes d'hypo et hyperglycémie. Ces observations pourraient expliquer la discordance entre la moyenne du glucose plasmatique pendant les interventions en injections multiples (7,1 mmol/L) et celle estimée (9,9 mmol/L) à partir des taux d'HbA1c des participants. À noter que les participants mesuraient leurs glycémies capillaires et décidaient les doses et moments de leurs injections d'insuline pendant les interventions contrôles sans aucune influence de l'équipe de recherche. Le but étant de simuler ce que les participants auraient choisi dans la vie réelle. Nos observations probablement reflètent le manque ou une difficulté à adhérer aux bonnes habitudes de vie et pratiques de gestion de l'insulinothérapie des personnes avec DT2 avancé dans la vie quotidienne. Une revue a examiné les obstacles à la gestion du diabète chez les personnes vivant avec le DT2 (80 études de 1990 à 2009) (229) . Quelques-unes de leurs observations/conclusions incluaient les éléments suivants :

- L'observance du traitement était corrélée à un meilleur contrôle de la glycémie et était plus élevée dans le contexte de monothérapie que de polythérapie (49 vs 36 %) et des hypoglycémiantes oraux que de l'insuline (86 vs. 73%). Le profil des participants inclus dans notre étude est donc plus à risque de difficultés d'observance
- Le lien entre les connaissances et meilleurs comportements/résultats n'était pas cohérent d'une étude à l'autre. Il se peut que la connaissance des risques de maladie ne soit pas toujours suffisante pour motiver les patients et que d'autres facteurs sont en jeu. La mise en pratique des connaissances est un élément clef du changement

de comportement. Cet aspect n'a pas été mesuré dans notre étude mais les patients recrutés étaient suivis dans une clinique surspécialisée ce qui suggère que ces patients ont un accès plus facile à des services susceptibles de majorer leurs connaissances que la majorité des patients avec un DT2 sous insulinothérapie intensive.

- Co-morbidités : De nombreux patients atteints de DT2 souffrent de maladies chroniques supplémentaires qui affectent leurs capacités de gestion, en particulier à un âge avancé (229). Cet élément est un des aspects importants du début de l'insulinothérapie, par exemple une maladie rénale avancée limite l'utilisation de plusieurs classes orales.
- Santé mentale : La prévalence de dépression chez les diabétiques peut atteindre 33% des patients entraînant des effets néfastes sur l'efficacité de la motivation et l'autogestion (229). Des bonnes connaissances et compétences en communication chez les professionnels de la santé et la présence de systèmes de prestation de soins efficaces sont également requis pour optimiser le traitement pour les personnes avec DT2 avancé (229).

Notre étude avait principalement le but d'évaluer l'efficacité de l'algorithme du PA mono-hormonal développé pour des patients qui vivent avec le DT1 chez des patients vivant avec le DT2 insulino-traité et ainsi évaluer le mérite d'élargir les essais cliniques pour cette population en condition de vie réelle. Toutefois, il reste à démontrer si le PA surpasserait un traitement optimisé du DT2 avec l'ajout de multiples options alternatives tels que les agonistes du GLP-1, les inhibiteurs de la SGLT2 ou récemment les insulines basales ultra-longues (une injection/semaine) en combinaison avec une bonne éducation d'autogestion ± utilisation de SSGC ou SFSG. À noter que dans notre étude, 80% des participants étaient sous metformin, 53% sous SGLT2-I et 13% sous GLP1-RA.

Forces et limites : Cette étude est la première à explorer un système PA mono-hormonal en DT2 insulino-traité et non-hospitalisé. Elle était menée dans des conditions bien contrôlées, des repas et activités standardisés et comparables entre les deux bras de l'étude. Des mesures plasmatiques de glucose et d'insuline étaient collectées à toutes les 20 minutes. Toutes ces données précises devraient permettre d'affiner l'algorithme (initialement conçu

pour le DT1) pour cette population spécifique de DT2 insulino-traité. Cette étude est par contre limitée par

- La taille de l'échantillon qui reste acceptable pour une étude de preuve de concept compte-tenu du design en chassé-croisé,
- Sa durée (26h par intervention au centre de recherche) couvre cependant les problématiques très différentes le jour et la nuit.
- Certains critères d'exclusion puisque plusieurs candidats potentiels avaient des complications micro- ou macro-vasculaires importantes dans cette population de DT2 insulino-traité et étaient exclues. Cependant il ne serait pas acceptable d'exposer des patients plus fragiles sans avoir préalablement évalué l'efficacité et la sécurité dans une population moins malade.

Le recrutement pour cette étude était difficile. Idéalement, une période d'optimisation de traitement aurait été souhaitée avec un bras contrôle de pompes à insuline, mais le recrutement aurait été encore plus difficile et exigeant. Une comparaison à des injections multiples est acceptable en contexte d'étude de faisabilité du PA. Cette étude est donc une preuve de concept qui justifie des études plus ambitieuses pour établir la possible place du PA pour cette catégorie de patients. En lien avec certains articles discutés plus haut (articles 2 & 3) il sera essentiel d'évaluer les attentes et surtout les interfaces appropriées pour cette population plus âgée qui a probablement des attentes différentes qu'une population plus jeune et qui est aussi en moyenne moins à l'aise avec la technologie.

8.2.2 PA et exercice postprandial en DT1 (Article 5)

Le maintien du contrôle glycémique pendant l'exercice reste un défi même dans le contexte du PA. Nous avons choisi d'étudier spécifiquement l'exercice en postprandial, peu exploré, et qui est particulièrement difficile à gérer alors qu'un bolus d'insuline prandial reste actif au moment de l'exercice, que l'absorption des glucides du repas est difficile à évaluer et que la lecture en continue de la glycémie pourrait être moins performante à cause des variations rapides de la glycémie (hausse après le repas et/ou baisse reliée à l'activité physique). Nous avons opté pour un exercice aérobie continu et d'intensité modéré (60% VO₂ peak sur vélo stationnaire pour 60 min) qui est le type le plus pratiqué par les patients et qui est associé d'ailleurs à un risque élevé d'hypoglycémie (16, 171). Nous avons donc mené le premier essai en PA qui compare directement les stratégies annoncées avec et

sans réduction du bolus prandial (A-RB = Annoncé avec réduction de bolus ; ou A-FB= Annoncé avec bolus complet) à des stratégies non annoncées avec un bolus complet (U-FB= non-annoncé avec bolus complet) pour réduire le risque d'hypoglycémie pendant l'exercice postprandial en DT1.

Notre étude a démontré, dans l'ensemble, que l'annonce de l'exercice à l'algorithme, qui augmente les niveaux cibles de glucose, avec une réduction de 33% du bolus de repas, a significativement réduit le temps passé en hypoglycémie (<3.9 mmol/l, de -5% à - 11%) par rapport aux deux autres stratégies, mais aux dépens d'une augmentation du temps passé en hyperglycémie (> 10 mmol/L, de +21% à +24%).

L'annonce de l'exercice était faite au moment du bolus d'insuline pour le repas soit 90 minutes avant le début de l'exercice. Des études menées avec des exercices pratiqués en période postabsorptive en utilisant des pompes à insuline, ont mis l'accent sur l'importance de réduire le débit d'insuline basale bien à l'avance (60 à 90 minutes) pour permettre une diminution suffisante des taux d'insuline plasmatique (191, 192, 230, 231). En absence d'études en PA qui ont testé ces gammes de temps, surtout pas pour un exercice postprandial, nous avons assumé que la réduction du débit basal qui est la stratégie utilisée avec les modes de traitement classiques par pompe se rapproche de l'annonce de l'exercice au PA. L'annonce a pour effet d'augmenter les cibles glycémiques et ainsi entraînent une réduction des débits d'insuline commandée par l'algorithme. Notre équipe avait testé l'annonce de l'activité physique à l'avance mais seulement de 20 minutes pour un exercice postabsorptif dans le contexte de PA mono-hormonal et l'hypoglycémie n'était pas éliminée, l'analyse des concentrations d'insuline n'ont pas démontrée une réduction des taux d'insuline plasmatique pendant l'exercice avec cette stratégie (153). On visait donc pour cette étude à annoncer l'exercice plus tôt et 90 minutes à l'avance qui correspond au moment du bolus du repas ce qui nous est apparu comme raisonnable et pratique. Par exemple au moment de confirmer un bolus de repas l'algorithme pourrait demander au patient s'il/elle envisage une activité physique dans les 2 h suivantes et ajuster la cible glycémique et/ou le bolus du repas de façon simultanée en cas de réponse positive. Le choix de réduction de 33% du bolus de repas était basée sur l'étude par Rabasa-Lhoret et al qui est aussi intégrée dans les recommandations des experts (199, 232). Selon cette étude en injections multiples, une réduction du bolus de 50% est recommandée pour un exercice

d'exercice modéré. Le fait que notre étude est en PA avec infusion d'insuline continue et dynamique, nous avons jugé qu'une moindre réduction (d'un tiers) soit suffisante pour éviter des hyperglycémies de rebond significatives. Nous avons testé de façon préliminaire sur 7 patients une réduction de 50% du bolus du repas avec le même méthodologie et observé trop d'hyperglycémies.

Les courbes de concentration plasmatique de l'insuline clairement reflètent bien les ajustements de dosages selon chacune des stratégies. On constate que la stratégie A-RB avait la diminution la plus marquée en insuline en comparaison aux autres stratégies. Nous pensons que ces profils insuliniques expliquent en bonne partie les résultats du glucose plasmatique. Pendant l'exercice et la période de récupération de (1h post-exercice), le temps passé en hypoglycémie ($<3,9$ mmol/L; objectif principal) a été réduit avec A-RB (moyenne \pm écart-type; $2,0 \pm 6,2\%$) et A-FB ($7,0 \pm 12,6\%$) vs U-FB ($13,0 \pm 19,0\%$; $p < 0,0001$ et $p = 0,005$, respectivement).

À noter que les taux de glucose plasmatique au début de l'exercice, c'est-à-dire 90 min après le bolus du repas, étaient plus élevés avec la stratégie A-RB mais pas avec les deux autres stratégies et que cet aspect est très probablement relié à la réduction du bolus prandial. Ceci pourrait être attribué au pic d'action des analogues rapides de l'insuline qui est environ à 90 minutes. De plus, pendant l'exercice, la glycémie a le moins diminué en A-RB comparativement aux autres stratégies: A-RB $-0,3 \pm 2,8$ mmol/L, A-FB $-2,6 \pm 2,9$ mmol/L vs U-FB $-2,4 \pm 2,7$ mmol/L ($p < 0,0001$ et $p = 0,5$, respectivement).

De plus, le pourcentage de temps passé en hypoglycémie ($< 3,9$ mmol/L) pendant l'exercice, était réduit pour les stratégies annoncées (A-RB 1,6%, A-FB 4,8%) vs non-annoncé (12,9%, $p=0,0001$ et 0,002, respectivement). Le nombre d'événements nécessitant un traitement pour l'hypoglycémie (glucose plasmatique $<3,3$ mmol/L avec symptômes ou $<3,0$ mmol/L indépendamment des symptômes) ont été minimisés dans A-RB par rapport à A-FB et U-FB. Les épisodes d'hypoglycémie nécessitant traitement pendant l'exercice et l'heure suivante (récupération) étaient de 2 en A-RB vs. 8 et 9 en A-FB et U-FB, respectivement.

Par contre, la comparaison de A-RB vs U-FB a révélé une augmentation du temps passé en hyperglycémie (> 10 mmol/L) de 21% ($p = 0,001$). Les limites de la pharmacocinétique des insulines disponibles et les délais connus pour les SSGC pendant l'exercice (193, 194, 233)

pourraient ralentir les ajustements des débits d'insuline par le PA. Avec ces contraintes, un degré de compromis avec une petite augmentation du temps passé avec des glycémies > 10 mmol/L semble inévitable mais acceptable avec la réduction importante du risque d'hypoglycémie. Ainsi dans le contexte actuel, le besoin d'annoncer au PA un exercice survenant dans les 2 heures après un repas semble probable afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

D'autres avenues sont à explorer pour améliorer davantage le contrôle glycémique lié à l'exercice postprandial, tel que l'ajout de la pramlintide et ou le glucagon (déjà démontré d'apporter un bénéfice supplémentaire en exercice postabsorptif) (153, 159). Une moindre réduction du bolus ou en fonction de la glycémie de départ est une autre option qui mérite d'être testée prochainement. Le développement de nouvelles insulines ultra-rapide ou des algorithmes d'auto-apprentissage, car le risque d'hypoglycémie diffère largement d'un individu diabétique à l'autre, sont aussi d'autres possibilités à considérer pour un meilleur contrôle glycémique.

Forces et limites :

L'étude a ajouté aux connaissances dans un domaine peu étudié en essais cliniques randomisées dans des conditions bien standardisées. Elle a inclus des taux d'insuline plasmatique qui aide à mieux interpréter les résultats. La confirmation de la validité des approches proposées doit être reproduite quand même dans des essais ambulatoires. Une de ses limites est que le contrôle PA a été appliqué une heure avant chaque intervention donc on ne peut pas éliminer l'hypothèse qu'une utilisation plus longue du PA (≥ 24 h) aurait pu amener les participants à un meilleur contrôle avant l'intervention d'exercice. Mais, ceci aurait rendu l'étude très lourde pour les participants (rester longtemps dans le centre de test avec une nuit). De plus avec un début du protocole avec des glycémies plus basses nos observations sont en théorie encore plus pertinentes si l'ensemble des courbes étaient décalées vers le bas. Il est à noter que les participants étaient sous thérapies par pompes et étaient relativement bien contrôlés, avec une HbA1c moyenne proche de la cible recommandée (7,3%). Le type d'exercice et sa durée, son intensité et son moment de la journée sont tous des facteurs qui pourraient influencer la glycémie, donc idéalement il faut tester les stratégies dans d'autres contextes. Néanmoins, nous avons commencé par tester un type d'exercice fréquemment choisi (exercice continu à intensité modérée) par les

patients avec un DT1 et nous avons choisi le moment approprié pour la plupart des individus (environ 90 minutes sont souvent nécessaires en moyenne pour éviter de faire de l'exercice le ventre plein et/ou pour accéder à une installation sportive). D'autre part, la principale force de notre essai est d'explorer un besoin clinique dans des conditions contrôlées avec un grand nombre de participants et la comparaison de trois scénarios.

8.3 Stabilité et sécurité du glucagon en PA

Le PA développé à Montréal en 2011 était conçu en deux versions; un PA mono-hormonal (insuline seule) et PA bi-hormonal (insuline et glucagon). À ce moment les principaux centres et groupes de recherche qui développaient et testaient des systèmes PA avaient soit un PA mono-hormonal ou un PA bi-hormonal. Par conséquent, un des buts du groupe à Montréal consistait à comparer tête-à-tête un PA mono-hormonal à un PA bi-hormonal et effectivement plusieurs études ont été publiées à ce sujet (149, 150, 194, 234-236). Il importe d'avoir des essais de comparaison directe pour mieux répondre à la question des avantages du glucagon dans un système PA. De plus, les deux versions du PA à Montréal ont été conçues en se basant sur un design commun. Donc, l'agressivité de l'administration d'insuline dans les algorithmes du PA à mono- ou bi-hormonal était identique, mais le glucagon à bord a été pris en compte dans les prévisions lors de l'utilisation en mode bi-hormonal (appendice de la référence (149)). Avec un tel design d'algorithmes et en se servant d'essais randomisés en chassé-croisé, plusieurs facteurs confondants sont minimisés afin de mieux statuer le bénéfice apporté par le glucagon.

8.3.1 Comptabilité et stabilité du glucagon en PA (Article 6)

Tel que spécifié auparavant, une des problématiques qui se posait pour le glucagon était d'établir la stabilité du seul glucagon disponible dans le contexte d'infusion en mini-bolus sous-cutanée par pompes. Par ailleurs, Santé Canada demandait des preuves de stérilité et de stabilité afin d'approuver le passage au système automatisé du PA pour les essais à une plus longue durée dans des conditions de vie réelle.

Notre étude confirme la capacité de différents modèles de pompes à perfusion d'insuline à administrer avec précision et de façon stérile des mini-bolus de glucagon disponible dans les trousse d'urgence d'hypoglycémie. La stérilité a été même démontrée jusqu'à 48 heures. La précision était comparable à celle de l'administration de l'insuline ; ceci étant

également applicable pour une infusion en continue ou en mini-bolus, donc justifiant l'utilisation des pompes pour l'administration du glucagon.

Pour les expériences qui avaient pour but d'évaluer la dégradation, la fibrillation et la bioactivité du glucagon, nous avons essayé de simuler le plus possible les conditions de l'utilisation en vie réelle du glucagon dans une pompe/set de perfusion. Pour ce faire, le glucagon était incubé dans des cartouches de pompe à 32°C qui correspond à la température à proximité de la peau humaine. De plus, les échantillons ont été incubés avec ou sans mouvement pour simuler le déplacement des utilisateurs et sans ou avec bulles d'air introduits dans le tubule qui pourraient aussi arriver dans le contexte des sets de perfusion. Les échantillons ont été gardés dans l'incubateur soit pour 24h ou 48h avant de compléter les expériences. Pour la stabilité chimique, la méthode fiable de chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem LC-MS/MS a été choisie pour quantifier le glucagon intact et les produits de dégradation dans le diluant acide de reconstitution. Nos résultats ont démontré qu'au bout de 24h, $93,0 \pm 7,0$ % du glucagon était récupéré intact, ce qui est dans les limites des spécifications *United States Pharmacopeia* USP pour l'utilisation du glucagon dans les troussees d'urgence qui exigent des valeurs entre 65 et 110% (237). Bien que 83% du glucagon était intact à 48h, cette différence était statistiquement significative. De plus, les spécifications USP s'appliquent à la dose de 1 mg mais en PA il s'agit des mini-bolus de glucagon (des microgrammes) (206). Par conséquent, nous déconseillons de conserver le glucagon pendant 48 heures dans les pompes à perfusion car une plage de dégradation plus étroite devrait être acceptée avec un mini-dosage.

Le test de décalage de fluorescence au tryptophan est un test qui a été utilisé par d'autres groupes pour évaluer la fibrillation du glucagon (202). De façon intéressante, nous n'avons pas observé des fibrillations au bout de 24h pour toutes les conditions testées (température. Mouvement, bulles), ce qui est aussi un signe rassurant. Le glucagon est un peptide qui forme facilement des fibrilles, surtout en milieu acide, suscitant des inquiétudes quant à la toxicité et aux accidents de blocage au niveau des sets de perfusion (202, 238). Finalement, on a affirmé que le glucagon reste bioactif et capable de se lier à son récepteur et induire des réactions cellulaires pour toutes les conditions susmentionnées. L'essai in-vitro utilisé avec les cellules qui expriment le récepteur de glucagon ne peut pas différencier la

dégradation de la fibrillation mais indique de façon fiable l'efficacité et la bioactivité du glucagon.

Donc, le glucagon disponible est compatible avec une administration en mini-bolus via des pompes de perfusion sous-cutanée mais préférablement pour 24h et doit être remplacé à ce moment par une nouvelle dose fraîchement reconstituée. Ceci n'est pas pratique et des formulations liquides plus stables (comme celle de l'insuline) offriront un meilleur choix pour une utilisation prolongée en PA bi-hormonal. Les efforts pour développer des nouvelles formulations de glucagon se sont intensifiés récemment tel que discuté auparavant (tableau 7). Ces formulations sont importantes pas juste pour le développement du PA bi-hormonal mais aussi pour une utilisation plus pratique et directe en cas d'hypoglycémie sévère. Dans le cas des trousse traditionnelles de glucagon, trois étapes sont nécessaires pour reconstituer le glucagon et l'injecter ; ceci est souvent encombrant pour les personnes qui viennent à la rescousse et éprouvent souvent de l'anxiété et de la peur pour la personne inconsciente. D'autre part, une nouvelle indication de l'utilisation du glucagon est en cours d'évaluation par les autorités de santé. Elle consiste à traiter les hypoglycémies non-sévères avec des petites doses inférieures à celle utilisée en urgence (1mg injection en intramusculaire ou 3mg glucagon pour la forme intra-nasale) (207, 239). Pour ces nouvelles formulations, il s'agit du glucagon natif dans des solvants organiques ou encore des analogues synthétiques du glucagon. Pour toutes ces nouvelles formulations, des étapes similaires à celles utilisées dans notre étude de stabilité seront indispensables pour évaluer leur compatibilité avec une administration en mini-bolus dans le cadre du PA bi-hormonal. La formulation la plus avancée à jour et qui pourrait être considérée en PA est le Dasiglucagon (phase 3) qui peut être injecté sous-cutané en petites doses de 0,03 à 0,08 mg entraînant une augmentation efficace du glucose (207, 239). Donc c'est un domaine prometteur et qui évolue rapidement de nos jours suite à des décennies d'inertie limitée à la formulation de poudre lyophilisée du glucagon.

8.3.2 Sécurité de l'utilisation du glucagon en PA (Article 7)

Pour explorer la question pressante quant à la sécurité de l'utilisation de glucagon dans le cadre du PA, nous avons réalisé une revue extensive de la littérature. La biosynthèse, la sécrétion et les niveaux physiologiques du glucagon ainsi que sa physiopathologie en diabète étaient décrits. Par la suite, nous avons analysé les études retenues selon : 1) la dose

du glucagon utilisée : physiologique ou pharmacologique ; 2) la durée d'administration du glucagon : aiguë ou plus prolongée ; 3) la nature de l'étude : préclinique (in-vitro ou chez des animaux) ou clinique et 4) le modèle en privilégiant à chaque fois que possible les études sur les humains (les sujets choisis, et leur état de santé etc.).

Nous avons constaté que la plupart des études portant sur les effets du glucagon incluant les études cliniques ont utilisé des doses pharmacologiques bien supérieures à 1 mg, contrairement aux mini-bolus utilisés dans le pancréas artificiel. Les doses moyennes utilisées en PA sont de l'ordre de 0,145 à 0,82 mg/jour entraînant des taux plasmatiques du glucagon dans la plage physiologique à jeun de 50 à 150 pg/mL (206), avec des valeurs occasionnelles d'hyperglucagonémie (206, 240). Ces valeurs plasmatiques sont environ 50 fois moins importantes que celle obtenues après l'injection de 1mg en hypoglycémie sévère (241). Donc une limite majeure pour bien évaluer les effets du glucagon en PA est le manque d'études humaines utilisant des petites doses de glucagon proches des plages physiologiques mais de façon chronique.

Toutefois, notre revue confirme les effets pléiotropes du glucagon influençant presque tous les organes et systèmes (cardiovasculaire, neurologique, etc.). Donc, une approche raisonnable est de se baser sur les effets connus du glucagon que ce soit en doses physiologiques ou pharmacologiques et de dériver une liste des paramètres et indicateurs qui méritent une attention et une évaluation étroites au cours des études à long terme du PA avec glucagon. À noter que les études menées jusqu'à maintenant avec des systèmes de PA bi-hormonal sont de courte durée et avec de petits échantillons de participants, néanmoins elles sont rassurantes et n'ont pas démontré des effets indésirables à part quelques événements limités de nausée dans une seule des études (25).

Une des préoccupations de l'utilisation chronique du glucagon, même si en petites doses mais qui sont répétées, est l'effet sur le stockage en glycogène surtout dans le foie. La capacité d'accumuler du glycogène est compromise en DT1 mais les études ont démontré que cet état est réversible chez les personnes avec un bon contrôle glycémique (242, 243). Il y a donc un risque théorique de dépleter les stocks de glycogène et avec le temps que les mini-bolus de glucagon ne permettent pas de prévenir ou de corriger les hypoglycémies. Chez l'homme, une étude récente a étudié l'effet de doses répétées de glucagon sur une courte période (un total de 1,1 mg sur 16 heures) dans un petit échantillon de patients

atteints de DT1 pour simuler son administration dans le PA. Les réserves de glycogène n'ont pas été affectées par ces doses répétées et plus important sur le plan clinique la réponse hyperglycémique au glucagon est elle aussi préservée (244). Mais, l'absence d'essais humains plus longs nécessite des recherches approfondies dans ce domaine. Idéalement pour l'effet sur le foie, on devrait mesurer la sensibilité/résistance à l'insuline et au glucagon, le flux de glucose et les réserves de glycogène dans les études à long terme du PA bi-hormonal.

Le glucagon est encore connu pour son action lipolytique sur les triglycérides afin de générer des acides gras libres et augmenter leur oxidation hépatique pour maintenir les substrats de carburant (245). Toutefois, au niveau du métabolisme des lipides, il ne semble pas y avoir un effet net sur les taux plasmatiques de lipides chez les humains avec une administration aiguë de glucagon, ces taux doivent être évalués dans le cadre chronique du contrôle artificiel du pancréas. L'analyse de tout changement qualitatif dans la composition des particules de lipoprotéines serait intéressante aussi à examiner.

Le glucagon exerce des effets chronotropes et inotropes cardiaques mais les données disponibles révisées sont contradictoires avec soit des améliorations ou des augmentations des événements ischémiques ou d'insuffisance cardiaque (246-248). Les doses de glucagon administrées sont élevées et les caractéristiques des sujets, souvent malades, dans ces études sont très variables. Il est alors prudent de surveiller tout événement cardiovasculaire et examiner son lien à l'utilisation au glucagon dans le PA bi-hormonal. Des sous-études d'imagerie cardiaque pourraient également être envisagées pour étudier l'innocuité de l'utilisation chronique du glucagon. Toutefois chez les patients qui vivent avec le DT2 et une maladie cardiovasculaire connue, l'étude EMPA-REG a démontré des résultats cardiovasculaires très favorables avec l'utilisation d'empagliflozine (réduction des événements cardiovasculaires, de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque), un membre de la famille des inhibiteurs du transporteur sodium-glucose 2 (inhibiteurs du SGLT2) (249). Ces résultats peuvent être indirectement rassurants car une augmentation modeste mais significative (c'est-à-dire toujours dans la gamme physiologique) du glucagon plasmatique est observée avec l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 (249).

Chez les patients atteints de DT1, une corrélation positive a été trouvée entre le taux de filtration glomérulaire et les taux plasmatiques de glucagon, mais cette association semble être principalement due à un mauvais contrôle glycémique qui peut être associé à une hyperglucagonémie (250, 251). Une surveillance de la fonction rénale pourrait mieux statuer tout effet potentiel du glucagon à long terme dans le PA.

Au niveau des poumons, le profil du glucagon est sécuritaire, surtout avec l'innocuité démontrée pour le glucagon nasal (3mg) qui est cependant uniquement administré en aigu pour un épisode d'hypoglycémie sévère (117).

Les évènements indésirables les mieux établis comme en lien direct avec le glucagon sont liés aux nausées, vomissements et maux de tête documentés dans le traitement des hypoglycémies sévères (dose de 1mg). Ces effets secondaires sont attribués à un effet inhibiteur direct du glucagon sur la motilité gastro-intestinale et un autre mécanisme est suggéré via l'action directe du glucagon sur le cerveau et/ou l'axe hypothalamo-hypophysaire (252, 253). Dans les études du PA bi-hormonal, ces effets ont été parfois reportés par des patients mais sont restés modérés et tolérés pour la majorité des patients. Il importe donc de surveiller ces effets dans les études à long terme du PA bi-hormonal. Le glucagon agit également au niveau central comme facteur de satiété via les signaux de branche hépatique vagale afférents et l'hypothalamus. Il y a des études suggérant un rôle potentiel du glucagon dans la réduction de poids grâce à sa fonction centrale de satiété et à l'augmentation de la dépense énergétique (254-256). Ce serait alors intéressant de voir si le glucagon en PA bi-hormonal pourrait avoir des effets dur le poids et la dépense énergétique. D'ailleurs, la prévention des hypoglycémies due au glucagon en PA bi-hormonal pourrait avoir un effet indirect minimisant le gain de poids apporté par la consommation répétée des glucides pour traiter les hypoglycémies non-sévères. Ces 2 effets pourraient avoir un impact bénéfique pour les patients puisqu'il est estimé que le traitement des hypoglycémies peut représenter 10% des apports caloriques totaux (29) et aussi que le surpoids et l'obésité sont de plus en plus prévalent dans la population qui vit avec le DT1 (114).

Finalement, il importe de noter que l'innocuité de petites doses à long terme de nouvelles formulations de glucagon (tableau 7) n'est pas encore établie et sera probablement exigée pour chacune d'entre elles dans le cadre d'une utilisation chronique. Les paramètres

suggérés dans notre revue pourraient serviront alors de guide pour ces évaluations (Chapitre 7, Article 7, Tableau 1).

8.4 Traitement des hypoglycémies non-sévères

Tel que constaté dans nos études et dans la revue de la littérature, les progrès technologiques (allant des analogues d'insuline, aux dispositifs d'insulinothérapie, aux SSGC et SFSG jusqu'aux systèmes de PA), améliorent le contrôle glycémique tout en réduisant le risque des hypoglycémies. Toutefois, les hypoglycémies ne sont malheureusement pas éliminées même en dans un contexte de contrôle à l'aide d'un PA. Une chose est certaine, c'est que l'hypoglycémie demeure un problème avec des effets marquants dans la vie des personnes vivant avec un diabète insulino-traité.

De façon très intéressante, au cours de la phase de développement du projet/registre T1D-BETTER au Québec, des patients partenaires ont été impliqués pour partager leurs perspectives sur l'orientation du projet. À l'unanimité ils ont indiqué que la prévention et le traitement efficace de l'hypoglycémie représentaient pour eux les objectifs prioritaires que ce projet devrait adopter. Donc, ce n'est pas juste la prévention de l'hypoglycémie mais c'est également le soulagement rapide et le traitement efficace des épisodes d'hypoglycémie qui pourraient améliorer leur vie avec le diabète. Par ailleurs, l'expérience dans les cliniques de DT1 confirme la difficulté éprouvée pour traiter assez rapidement une hypoglycémie. Tel que mentionné auparavant, deux études menées par notre groupe à l'IRCM ont mis l'accent sur cette difficulté. Dans la première étude observationnelle qui a collecté des données sur les pratiques des patients DT1 (n=121) pour traiter leurs épisodes d'hypoglycémie non-sévères, la consommation initiale des glucides étaient en moyennes de 32 g (29). Une sur-correction était définie par une consommation de plus de 20 g de glucides dans les premières 15 minutes suivant l'épisode. Cette définition découlait des recommandations pour le traitement des hypoglycémies avec 15 à 20 g et puis de répéter le traitement au besoin après 15 minutes si l'hypoglycémie persiste (glycémie < 4 mmol/L) (29). Ainsi, 73% des participants avaient sur-corrigé leurs épisodes d'hypoglycémie dans des conditions de vie réelle. La question sur l'efficacité des recommandations ou règle de 15g-15min est soulevée autant par notre groupe que par d'autres. La deuxième étude était alors menée pour examiner l'efficacité de ces recommandations. Il s'agit d'une analyse secondaire du traitement des épisodes d'hypoglycémie qui survenaient pendant les bras contrôles avec un traitement par pompes à insuline de trois études qui testaient

le PA. Les hypoglycémies étaient corrigées avec 15g de glucides simples (glucose plasmatique < 3 mmol/L avec symptômes ou $< 3,3$ mmol/L avec ou sans symptômes). Un second traitement était donné à 15 minutes si la glycémie restait au-dessous du seuil de traitement. L'augmentation de la glycémie après le traitement était de $0,85 \pm 0,66$ mmol/L en 15 minutes, entraînant la résolution de seulement 38 % des épisodes ($> 4,0$ mmol/L) à 15 minutes après le traitement. Donc dans la majorité des cas suite à la prise de glucides recommandés (15 grammes), la correction n'était pas assez rapide et nécessitait un second traitement. Ces observations de l'analyse secondaire du bras contrôle des études de développement du PA pourraient expliquer en partie les pratiques des participants dans l'étude observationnelle avec la prise en moyenne de 32g de glucides pour corriger une hypoglycémie.

Toutes ces observations ont préparé le terrain pour les deux dernières études de cette thèse qui portent sur l'efficacité de traitement des hypoglycémies.

8.4.1 Traitement des hypoglycémies dans le cadre des systèmes PA (Article 8)

Cette étude visait à analyser les épisodes d'hypoglycémie non-sévères résiduelles avec le PA mono- et bi-hormonal (avec glucagon). À noter que les hypoglycémies étaient corrigées avec 15g de glucides simples (glucose plasmatique $< 3,3$ mmol/L avec symptômes ou $< 3,0$ mmol/L avec ou sans symptômes). Un second traitement était donné à 15 minutes si la glycémie restait au-dessous du seuil de traitement. Des seuils plus bas que la valeur classique de 4.0 mmol/L sont souvent choisis dans les études de PA surtout quand le traitement est basé sur les valeurs de glucose plasmatique pour permettre d'évaluer si l'algorithme prévient ou réduit la durée et l'importance des épisodes d'hypoglycémie (152, 153, 159). Puisque le système réduit la dose d'insuline administrée lorsqu'il y a un risque d'hypoglycémie, nous avons émis l'hypothèse que dans contexte de PA, la dose de 15g de glucides devrait suffire. Ainsi nous nous attendions à une correction de la majorité des épisodes d'hypoglycémie en PA mono-hormonal avec un seul traitement et une possibilité d'hyperglycémie de rebond en PA bi-hormonal avec les bolus de glucagon. Mais en fait, Nos analyses et résultats ont contredit cette hypothèse.

Pour l'ensemble des épisodes d'hypoglycémie analysés, La glycémie plasmatique a augmenté en moyenne de $0,64 \pm 0,71$ mmol/L 15 min après la consommation de glucides, ne corrigeant que 17,5% des événements. Le temps de correction ($\geq 4,0$ mmol/L) était de

28,47 ± 16,08 minutes et la prise de glucides supplémentaires étaient nécessaires dans 25% des épisodes. Avec ces résultats on constate que l'efficacité des recommandations actuelles pour le traitement de l'hypoglycémie est largement sous optimale et comparable entre le PA et le traitement par pompes à insuline (28).

Les recommandations actuelles de 15g /15min ont été basées sur des opinions des experts et des anciennes études. Dans les lignes directrices canadiennes, deux études datant des années 80 sont principalement citées ; l'hypoglycémie y était induite avec des anciennes insulines humaines et administrés par voie intraveineuse dans un petit échantillon de patients (diabète de courte durée dans un des deux essais) (107, 108). Dans ces deux études, 15 à 20 g de glucides étaient suffisants pour augmenter la glycémie de plus de 1 mmol/L en 10 à 15 minutes et résoudre l'hypoglycémie pour la majorité des cas. Cependant, on distingue des différences importantes entre l'insulinothérapie utilisée par les patients de nos jours et celle utilisée dans les anciennes études ; 1) des analogues d'insuline au lieu d'insuline humaine ; 2) une approche d'insulinothérapie intensive visant des glycémies proches de la normale ce qui majore le risque d'hypoglycémie et 3) pour établir la règle des 15g-15min une administration d'insuline intraveineuse et non sous-cutanée. Par conséquent, les nouvelles approches de traitement, la pharmacocinétique de l'insuline et l'approche expérimentale ont évolué et pourraient expliquer que les études les plus récentes ne retrouvent pas l'efficacité du traitement des hypoglycémies rapportée il y à 40 ans avec la règle des 15g-15min.

Une autre surprise de cette étude est qu'aucune différence significative n'a été observée entre les paramètres après le traitement des épisodes d'hypoglycémie que ce soit avec le PA mono-hormonal ou le PA bi-hormonal. Cela pourrait s'expliquer par l'insulinémie qui était plus haute aux moments du traitement oral des hypoglycémies survenues en PA bi-hormonal (médiane, IQR; 330,7 (160,3-557,4) pmol/L) qu'en mono-hormonal (170,1 (112,9- 284,1) pmol/L; p=0,01). Évidemment les taux de glucagon sont plus élevés dans un contexte de PA bi-hormonal qu'en contexte de PA mono-hormonal. Donc, la survenue de l'hypoglycémie en PA est en lien étroit avec le degré d'hyperinsulinémie iatrogène. Dans le contexte de PA bi-hormonal, on retrouve des concentrations d'insuline beaucoup plus élevées (environ le double) pour que l'hypoglycémie soit inévitable et que la rapidité et

l'efficacité de traitement des hypoglycémies soient semblables aux conditions sans glucagon à bord (PA mono-hormonal et pompes).

Des études antérieures ont montré que l'efficacité du glucagon dans la prévention de l'hypoglycémie en PA peut être compromise en cas d'hyper-insulinémie (257, 258). Donc en concordance avec ces résultats, nos données étendent cette efficacité compromise à la correction de l'hypoglycémie. Cependant, il convient de noter que l'ajout de glucagon pourrait réduire le besoin de consommation répétée de CHO après 15 minutes par rapport à l'AP mono-hormonal (84% vs. 60% des épisodes).

Par ailleurs, l'analyse de régression dans notre étude démontre une association significative entre l'insulinémie et les paramètres de correction de l'hypoglycémie (association positive avec le temps de correction et négative avec l'augmentation de la glycémie après traitement).

Au total les hypoglycémies résiduelles qui surviennent dans un contexte de PA sont reliées à une hyperinsulinémie iatrogène. Dans ce contexte l'utilisation de la règle des 15g-15min occasionne une correction aussi lente et avec un besoin comparable de 2^e traitement que les études réalisées sous pompe à insuline mais sans PA.

Forces et limites : Le nombre des épisodes d'hypoglycémie analysés (n=48) n'est pas grand mais reste acceptable; D'une part, les épisodes d'hypoglycémie sont moins fréquents en PA que sous autre type d'insulinothérapie. D'autre part, il s'agit des épisodes dans des conditions contrôlées et standardisées avec des bilans plasmatiques qui permettent d'émettre une hypothèse d'hyperinsulinémie iatrogène pour expliquer le long temps de correction des hypoglycémies résiduelles en contexte de PA. Évidemment, il serait intéressant et très pertinent de reproduire nos analyses en utilisant d'autres systèmes PA avec différents types d'algorithmes (avec et sans glucagon).

8.4.2 Traitement des hypoglycémies selon différents seuils de glucose et doses de glucides (Article 9)

La principale constatation de cette étude est la difficulté du traitement des hypoglycémies non-sévères en DT. Peu importe la quantité des glucides consommée, en moyenne 25 à 30 minutes, avec un deuxième traitement à 15 g pour beaucoup des épisodes, étaient nécessaires avant d'atteindre des taux sécuritaires de glycémie (≥ 4.0 mmol/L).

Nous avons émis l'hypothèse que 32 g de glucides seraient efficaces pour résoudre la majorité des épisodes hypoglycémie quand la glycémie est < 3.0 mmol/L alors que 16 g seraient suffisants pour un traitement à un seuil plus élevé entre 3.0 et 3.5 mmol/L. Par contre, nos résultats suggèrent qu'une consommation initiale de 32g pourrait avoir un avantage pour le seuil plus élevé (3.0 et 3.5 mmol/L). À 15 minutes, on a observé une correction de 47% des épisodes (20-24% pour les autres bras) et le besoin d'un deuxième traitement pour seulement 12% (un tiers pour les autres bras). Ces chiffres font croire que si l'hypoglycémie est détectée à un seuil supérieur à 3 mmol/L, ce qui représente la grande majorité des cas, consommer initialement 32 g pourrait aider à diminuer le temps global passé en hypoglycémie et probablement diminuer aussi la sévérité des symptômes d'hypoglycémie qui sont d'habitude plus prononcés avec les hypoglycémies sérieuses (< 3.0 mmol/L).

Par contre, une fois le seuil d'hypoglycémie sérieuse est atteint, consommer 16 g initialement avec une répétition fréquemment requise 15 minutes après la première prise est comparable à une consommation initiale de 32 g. Toutefois, dans les deux cas, seulement un quart des épisodes était corrigé à 15 minutes et la moitié à 20 minutes. Pour au moins un tiers des épisodes, le temps de la correction dépassait 30 min. Une telle durée est très longue pour une personne qui vit avec le diabète avant de pouvoir reprendre ses activités d'une façon sécuritaire. Ces observations reflètent en bonne partie les frustrations que vivent les personnes atteintes de DT1 pour qui la crainte de l'hypoglycémie constitue une barrière à l'atteinte des cibles glycémiques recommandées pour un contrôle optimal (12). Cette préoccupation a été largement verbalisée par les patients partenaires du programme de recherche BETTER qui ont demandé à ce que cette problématique soit le cœur de ce programme.

Dans le design de notre étude nous avons décidé de donner un second traitement après 15 minutes seulement si la glycémie reste en bas de 3.0 mmol/L afin de donner la chance au 32g de prendre effet. Par contre, si on observe le nombre des épisodes d'hypoglycémie corrigés à 15 min, on peut conclure que si ces participants suivaient les lignes directrices avec une prise initiale de 16g de glucides, dans plus de 80 % des cas un 2^e traitement est requis alors que lorsque la prise initiale est de 32 g avec un seuil entre 3.0 et 3.5 mmol/L cette proportion est de 53%. Dans tous les cas cette prise de glucides représente un apport

calorique non-négligeable chez les patients vivant avec le DT1 qui désirent maintenir ou encore perdre du poids. Puisque la prévalence d'embonpoint et d'obésité en DT1 a augmenté dans les dernières années et qu'elle est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, minimiser ces apports obligatoires en glucides pourrait avoir un rôle important (66, 114). Donc, au-delà de la recherche de méthodes pour améliorer l'efficacité de la prise de glucides oraux d'autres avenues sont à explorer.

Le glucagon en minidose est une de ces options une fois que des formulations liquides et stables ou encore qu'une dose réduite pour la forme de poudre nasale seront disponibles. Au-delà des études démontrant que ces nouvelles formes permettent une bonne correction des épisodes d'hypoglycémie sévère quelques études ont été menées chez les enfants ou les adultes pour des épisodes d'hypoglycémie non sévère et ces données préliminaires ont démontré une résolution de presque tous les épisodes en moins de 30 minutes (117, 118, 205, 207, 259). Plus d'études avec des bons effectifs sont indispensables incluant des comparaisons tête-à-tête avec les glucides oraux. Déterminer les bonnes doses de glucagon, les personnes et les situations qui bénéficieront d'une telle utilisation restent à déterminer. De façon intéressante, pour l'ensemble des épisodes d'hypoglycémie, les taux de changement de l'insuline corrélaient négativement avec le changement du glucose plasmatique à 15 min. Ceci met l'accent de nouveau, comme dans l'article 8 de traitement des hypoglycémies dans le contexte de pancréas artificiel, sur l'importance des paramètres insuliniques dans l'efficacité de traitement des hypoglycémies avec des glucides oraux. Toutes ces observations nécessitent des études de recherche plus amples sur cette question. Elles ont de même un rôle à jouer dans la conception des algorithmes de pancréas artificiel ou d'autres applications surtout si les détecteurs de l'insuline deviennent disponibles (259). En attendant, il est possible que la vitesse de diminution du glucose puisse constituer une variable accessible qui pourrait moduler la stratégie de correction de l'hypoglycémie.

Forces et limites :

En utilisant une dose d'insuline ajustée sur la glycémie de départ et le poids corporel nous avons pu obtenir a) une vitesse de diminution de la glycémie comparable dans toutes les situations et 2) des niveaux de glucose très proches au moment du traitement de l'hypoglycémie ce qui minimise des biais potentiels majeurs (Chapitre 7, Article 9, Table 2 et Figure 2). L'insuline sous-cutanée entraînerait des variabilités inter-patients dues à des

différences d'absorption mais cette voie d'administration, contrairement à l'insuline intraveineuse pour l'induction de l'hypoglycémie, est plus représentative des utilisations dans la vie réelle. Il serait également nécessaire de reproduire nos résultats en traitant des épisodes d'hypoglycémie spontanés dans des conditions de vie libre tout en utilisant un capteur de glucose ou des valeurs capillaires. Enfin, il faudra étendre et valider avec la population pédiatrique les conditions qui seront démontrées comme plus efficaces chez les adultes. Si notre étude démontre les limites de la règle unique des 15g/15min, elle ne permet pas de proposer à ce stade une alternative plus efficace et cela constitue la principale limite de notre travail.

Chapitre 9 - Perspectives et conclusion

9.1 Perspectives

À travers les travaux de cette thèse, nous avons examiné le rôle de certains aspects de la technologie dans la gestion du diabète insulino-traité. Nous avons exploré une large gamme de questions depuis les expériences et les attentes des patients, en passant par les pistes peu explorées dans le domaine du pancréas artificiel (PA) comme les défis de l'ajout du glucagon qui est prometteur pour une meilleure prévention de l'hypoglycémie, la prévention des hypoglycémies liées à l'activité physique ou encore le potentiel de la technologie du PA chez les patients qui vivent avec le DT2 insulino-traité, jusqu'à l'évaluation de l'efficacité du traitement des hypoglycémies non-sévères avec des glucides oraux.

Nos études utilisant des questionnaires en ligne pour explorer les perspectives des patients sur l'utilisation de la technologie viennent confirmer l'importance de ce type de recherche. De plus en plus, l'emphase est mise sur le besoin de permettre aux patients de gagner en autonomie pour la gestion des soins. Dans ce sens, comprendre les attentes et l'expérience de l'utilisateur de la technologie en diabète est une étape clé vers des soins centrés sur le patient. L'évaluation de l'expérience des patients d'une technologie dans la phase de post-commercialisation comme les pompes à insuline permet d'améliorer les prochains modèles au niveau de l'efficacité et la sécurité. Pour une nouvelle technologie, tel que les systèmes de PA, comprendre en amont de l'utilisation les attentes des patients permet de les aligner avec les potentiels et les limites du PA pour optimiser son adoption. Ensuite, cet arrimage des outils technologiques et des besoins des patients doit bénéficier d'une évaluation continue. Elle doit accompagner en temps réel le développement et le déploiement de nouveaux modèles de pompes, des capteurs de glycémie et de pancréas artificiel. Dans tous les cas, les perceptions des patients sont essentielles pour développer des outils permettant de meilleurs soins.

Les deux études de cette thèse et d'autres du même type menées par notre groupe font partie des activités de recherche et de soins cliniques qui ont motivé le projet BETTER et le premier registre sur les patients qui vivent avec DT1 au Québec. Ce registre comprend des questionnaires en ligne (en trois phases consécutives) sur les différents aspects de la gestion du

diabète y inclus l'utilisation de la technologie. Ce type de registre et questionnaires vont permettre de poursuivre les études présentées dans cette thèse.

Notre étude du PA chez le DT2 insulino-traité a démontré la faisabilité de l'application de l'algorithme développé à Montréal pour une large proportion de patients insulino-traités. Grace aux données collectées, des études plus larges sont maintenant possibles. De plus, les données détaillées collectées dans notre étude incluant les taux de glucose et d'insuline plasmatique avec les valeurs de glucose interstitiel sont importantes pour mieux affiner l'algorithme pour cette population. Nos résultats à travers l'étude et la collecte des profils glycémiques à domicile chez certains patients a aussi mis l'accent sur la difficulté qu'ils éprouvent dans la gestion de leur DT2 avancé et insulino-traité (chapitre 7, Article 3, Figure S3). Des questions sont soulevées suite à ces observations et il serait intéressant de les explorer dans des futurs projets de recherche: 1) L'effet bénéfique de PA pour cette population pourrait être plus mis en valeur dans des conditions de vie réelle compte tenu des difficultés et des variations extrêmes de la glycémie à domicile quand les patients se traitent par des injections multiples. 2) Comment simplifier la technologie pour faciliter l'adoption par les patients du PA .

D'autre part, cette étude ouvre la porte sur une exploration de l'utilisation l'algorithme chez d'autres types de diabète très difficile à gérer tel que le diabète lié à la fibrose kystique (DAFK) lorsqu'il est insulino-traité ou les diabètes pancréatoprives (post-chirurgies, pancréatites chroniques etc.). Il s'agit de diabète avec beaucoup de fluctuations et des risques accrus d'hypoglycémie puisque les cellules alpha, donc la production de glucagon est totalement abolie. Le PA bi-hormonal avec glucagon serait une piste idéale à explorer pour ces patients. D'ailleurs, notre groupe a des expertises de recherche et a établi à Québec une cohorte de patients vivant avec ou à risque élevé de DAFK (260, 261) . De plus, le Centre Hospitalier de Montréal CHUM étant un centre de soins tertiaires et quaternaires compte parmi ses patients plusieurs avec un diabète pancréatoprive et pourrait ainsi être impliqué dans la facilitation de projets de recherche sur le PA dans cette population.

L'intégration de l'activité physique reste sous-optimale dans la vie des personnes vivant avec le diabète malgré ses effets bénéfiques étendus et son importance figure d'ailleurs dans les

lignes directrices de gestion de diabète (262). La difficulté de contrôler la glycémie durant l'exercice et surtout le risque augmenté de l'hypoglycémie pour certains types d'exercice décourage les patients. Donc, tout type de recherche qui arrive à faciliter la pratique de l'exercice pour les patients est indispensable. Notre étude qui a examiné des stratégies en contexte de PA mono-hormonal pour un exercice pratiqué en période postprandiale en est un exemple surtout avec la rareté de ce type d'études. Par ailleurs, elle fait partie d'un programme de recherche à L'IRCM dédié à encourager et faciliter la pratique de l'exercice en DT1 et qui ne se limite pas au PA mais explore les meilleures stratégies pour tout type d'insulinothérapie incluant les pompes à insuline et les injections multiples. J'ai été impliquée pendant ma maîtrise et mon doctorat dans plusieurs de ces projets dont certains sont terminés (17, 153, 171, 191, 193, 194, 263) et d'autres en cours. Des études similaires à celle présentée dans cette thèse seront planifiées en PA pour étudier différents types d'exercice en postprandial ou en phase postabsorptive. Les trois principaux thèmes explorés (études publiées, en cours ou planifiées) sont la réduction de l'insuline et le moment opportun pour le faire que ce soit en PA via l'annonce à l'algorithme ou en pompes conventionnelles, la consommation des collations riches en glucides (moment, quantité en fonction du poids et de la glycémie) pour prévenir les hypoglycémies pour différents types d'exercice et la performance des SSGC pendant l'exercice.

Finalement, pour les hypoglycémies résiduelles qui n'ont pas été prévenues dans des contextes d'insulinothérapie conventionnelle (injections multiples) ou plus avancée (pompes et PA), nous avons voulu examiner les meilleures stratégies pour une correction rapide et efficace. L'objectif est de minimiser l'inconfort et les impacts négatifs d'une hypoglycémie en DT1. Les deux études dans cette thèse consacrées à cette question ont confirmé la difficulté de traiter les hypoglycémies non-sévères avec des glucides oraux en suivant les lignes directrices. L'analyse en contexte du PA mono- et bi-hormonal, a mis la lumière sur l'importance d'améliorer les algorithmes du PA pour éviter davantage les situations d'hyperinsulinémie iatrogènes. Ces conditions non seulement augmentent le risque d'hypoglycémie mais aussi rendent complexe le traitement oral de cet épisode. Notre analyse aidera les développeurs des algorithmes du PA à prendre en compte cet aspect pour un réglage au moment d'un événement hypoglycémique

imminent. Par exemple, une réduction et une suspension d'insuline plus agressives avec des mini-bolus de glucagon plus tôt ou plus gros dans les systèmes bi-hormonaux.

Notre étude de traitement d'hypoglycémie non-sévère dans un contexte de pompes à insuline ou d'injections multiples n'a pas démontré un avantage d'augmenter la quantité de glucides prise pour traiter un épisode d'hypoglycémie sévère (< 3.0 mmol/L) pour laquelle un deuxième traitement dans 15 minutes était le plus souvent inévitable. Avec un seuil plus élevé et qui implique un traitement plus tôt donc moins de temps en hypoglycémie, il semble y avoir un petit avantage de consommer plus de glucides. Notre étude génère de multiples questions et souligne l'importance de continuer les efforts de recherche dans ce domaine. Des analyses additionnelles seront possibles avec les données déjà collectées pour affiner les futures questions de recherche mais parmi les questions nous pouvons déjà mentionner :

- 1) Nous avons collecté au cours de l'étude présentée dans cette thèse, des valeurs SSGC de Dexcom et Freestyle qui sont concomitantes avec les valeurs de glucose plasmatique. Dans un premier temps l'objectif est d'analyser la performance des capteurs de glycémie pour prédire la survenue et améliorer le diagnostic de l'hypoglycémie. Dans un deuxième temps, nous voulons étudier la performance des dispositifs de SSGC post consommation des glucides pour permettre un diagnostic sans glycémie capillaire de la correction d'une hypoglycémie. En effet, alors que beaucoup de patients se basent de plus en plus sur les capteurs de glycémie dans leur décision de se traiter ou de se retraiter après 15 minutes, les délais pour atteindre l'équilibre entre la glycémie sanguine et interstitielle pendant les périodes de changement rapide de la glycémie avec la survenue et le traitement de l'hypoglycémie ont des effets importants sur la performance des capteurs ce qui peut amener certains patients à sur-traiter les épisodes d'hypoglycémie
- 2) Nous sommes en train de rédiger un protocole d'une nouvelle étude qui a pour but de traiter les hypoglycémies mais à des seuils plus élevés que ceux utilisés dans l'étude de cette thèse. Cette fois-ci la décision de traitement sera basée sur les valeurs du dernier modèle de Dexcom G6 tout en gardant un design similaire à l'étude de cette thèse avec des collectes fréquentes des glycémies plasmatiques. Nous planifions de comparer la prise de glucides à un seuil de 4.5 mmol/L avec une tendance rapide à la baisse avec le seuil de 3.5 mmol/L. Il est important d'établir si un traitement oral à un seuil glycémique plus haut mais dans un

contexte de risque hypoglycémique élevé permet une meilleure correction de la courbe glycémique.

- 3) Une ou plusieurs études sont planifiées pour explorer et comparer l'efficacité de traitement des hypoglycémies non-sévères avec des minidoses de glucagon (nasal ou sous-cutané) versus glucides oraux.

Donc les travaux et études de cette thèse non seulement ajoutent aux connaissances mais également ouvrent la porte de plusieurs projets futurs qui pourront améliorer le soin et le contrôle glycémique pour les patients vivant avec le diabète insulino-traité.

9.2 Conclusion

Les travaux de cette thèse ont donc documenté les perceptions positives des patients et leur enthousiasme pour l'utilisation de la technologie (amélioration contrôle glycémique, réduction de l'hypoglycémie et meilleure qualité de vie) et ce à travers leurs vécus avec les pompes et leurs attentes pour les systèmes PA. D'autre part, les problèmes techniques étaient fréquents avec les pompes probablement sous-estimés puisqu'ils ne sont pas communiqués de façon systématique aux fournisseurs ni à l'équipe soignante. Les nouvelles fonctions ajoutées aux pompes, par exemple connectivité intégrée de *bluetooth*, des écrans tactiles, des dispositifs d'administration d'insuline plus concentrée etc., vont contribuer à rendre les soins plus sûrs, plus efficaces et plus simples mais elles pourraient entraîner des nouveaux problèmes. Il sera donc indispensable d'établir un système de surveillance des avantages et des inconvénients des nouvelles fonctions. Par conséquent, les parties prenantes (patients, professionnels de la santé et fournisseurs) devraient mieux communiquer entre elles afin d'optimiser cette technologie. De plus, pour les systèmes PA, il faut aligner les attentes des patients avec les limites de la technologie.

Pour contribuer à surmonter certaines des limites, par exemple pour optimiser les systèmes PA autour de l'activité physique, l'efficacité d'une stratégie testée a été démontrée pour réduire le risque d'hypoglycémie liée à l'exercice quand cette activité est entreprise après les repas. Elle consiste donc à annoncer l'exercice (pour augmenter les cibles glycémiques) avec réduction d'un tiers de bolus prandial au moment du repas. De plus, au-delà de l'efficacité clinique démontrée pour les systèmes PA chez les patients qui vivent avec le DT1, cette thèse a aussi mis en évidence la possibilité d'utiliser le PA mono-hormonal pour les patients qui vivent avec

le DT2 traité avec une insulinothérapie intensive. Cette étude ouvre donc la porte à une utilisation plus ample de cette technologie chez une grande proportion des patients vivant avec le diabète insulino-traité (DT1 et DT2).

De plus, la technologie du PA devrait continuer à s'améliorer en incorporant d'autres hormones et en particulier le glucagon afin de réduire encore plus le risque d'hypoglycémie et au besoin de rendre possible de viser des glycémies plus basses avec une approche plus agressive de l'infusion d'insuline. Nous avons démontré la stabilité de la seule formulation de glucagon disponible au moment de lancement des études en PA bi-hormonal. Cette formulation n'a pas été conçue pour une administration dans le cadre de PA en mini-bolus via des pompes et en attendant la disponibilité d'une version stable à l'état liquide, cette étude permet à la recherche d'avancer pour mieux comprendre les bénéfices potentiels d'une version bi-hormonale du PA. Une fois que deviendra disponible une nouvelle formulation de glucagon stable à l'état liquide, il sera important d'établir la sécurité à long terme de l'utilisation chronique de minidoses de glucagon. En effet, compte-tenu des effets pléiotropiques du glucagon des actions multiples sont possibles et nous avons donc proposé une liste de paramètres à surveiller.

Finalement, malgré tous les progrès thérapeutiques, les épisodes d'hypoglycémie restent fréquents. Le traitement oral des hypoglycémies non sévères en suivant les lignes directrices avec la règle des 15g/15min s'avère plus long que ce qui est avait été établi il y a 40 ans pour atteindre le seuil sécuritaire au-dessus de 4.0mmol/L. De plus, dans de nombreux cas, un second traitement après 15 minutes est requis. Nous avons démontré à la fois avec l'utilisation d'une insulinothérapie classique (injections multiples ou pompes à insuline) ou lors d'utilisation de systèmes PA (mono ou bi-hormonal) que la règle des 15g/15min ne permet pas de correction satisfaisante des épisodes d'hypoglycémie. Nous avons aussi démontré qu'une prise initiale plus importante de glucides (32g plutôt que 16g) ne permettait pas de résoudre cette problématique importante mais pourrait peut-être apporter certains bénéfices dans les cas les plus fréquents (seuil de traitement à 3.5 mmol/L). De plus, dans deux de nos études nous montrons que l'insulinémie au moment de la survenue de l'hypoglycémie ou la vitesse de variation de l'insuline avant l'épisode pourraient expliquer ces observations. Cette observation ouvre des voies pour améliorer les systèmes de PA et tester d'autres stratégies pour mieux traiter cette complication majeure.

En sommes, cette thèse a contribué aux connaissances sur le rôle de la technologie dans la gestion du diabète insulino-traité et la prévention de l'hypoglycémie ainsi qu'à mettre la lumière sur la difficulté d'obtenir une correction rapide des hypoglycémies non-sévères par consommation de glucides oraux.

**Annexe 1 - Autres contributions académiques, bourses et
prix (sep 2016-sep2020)**

Publications autres que celles incluses dans la thèse (revues par des pairs)

- 1- Tagougui S, **Taleb N**, Molvau J, Nguyen E, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial pancreas systems and physical activity in patients with type 1 diabetes: challenges, adapted approaches, and future perspectives. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2019 Nov; 13(6): 1077-1090.
- 2- Pascale Mauriège, Antony D Kareli, **Nadine Taleb**, Andrée-Anne Clément, Denis R Joannisse. Comparing an adiposity approach to four popular classifications schemes to categorize the metabolic profile of postmenopausal women. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2020 Sep (epub ahead of print).
- 3- **Nadine Taleb**, Sémah Tagougui and Rémi Rabasa-Lhoret. Clinical efficacy and remaining challenges with single hormone artificial pancreas use in diabetes. *Diabetes Spectrum*, 2019 Aug; 32(3) :205-208.
- 4- Sémah Tagougui*, **Nadine Taleb*** and Rémi Rabasa-Lhoret. The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in patients type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 2019 Jan18;9:818. ***Contribution égale.**
- 5- Stéphanie Larose, Rémi Rabasa-Lhoret, Amélie Roy-Fleming, Corinne Suppère, Virginie Messier, and **Nadine Taleb**. Changes in accuracy of continuous glucose monitoring using Dexcom G4 Platinum over the course of moderate intensity aerobic exercise in T1D. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2019 Jun ; 21(6):364-369 (**Auteur sénior**).
- 6- Sémah Tagougui, Lucas Goulet-Gelinas, **Nadine Taleb**, Virginie Messier, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. Association between body composition and blood glucose during exercise and recovery in patients with type 1 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 2020 Mar; 44(2): 192-195.
- 7- Amélie Roy-Fleming, **Nadine Taleb**, Virginie Messier, Corinne Suppère, Charlotte Cameli, Saad Elbekri, Mohamed R. Smaoui, Martin Ladouceur, Laurent Legault, Rémi Rabasa-Lhoret. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late postprandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized cross over trial. *Diabetes and Metabolism*, 2019, Jun 45 (3): 294-300.
- 8- Lisa Bonato, **Nadine Taleb**, Véronique Gingras, Virginie Messier, Fernand Gobeil, Julie Ménard, Jean-Luc Ardilouze and Rémi Rabasa-Lhoret. Duration of catheter use in patients with diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: A review. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2018 Jul;20(7):506-515.
- 9- Véronique Gingras, **Nadine Taleb**, Amélie Roy-Fleming, Laurent Legault, Ahmad Haidar, Rémi Rabasa-Lhoret. Postprandial glucose control with closed-loop delivery systems in type 1 diabetes – meal bolus simplification and challenges. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2018 Feb;20(2): 245-256

- 10-** Amélie Roy-Fleming et **Nadine Taleb**. Avancées technologiques et traitement du diabète. *Nutrition- Science en évolution* (Revue de l'Ordre professionnel des Diététistes du Québec) (**Auteur sénior**).
- 11-** A. Roy-Fleming, C. Lehoux-Dubois, V. Messier, R. Rabasa-Lhoret et **N. Taleb**. Contrôle glycémique durant l'exercice pour patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline : stratégies actuelles et aperçu de l'impact des nouvelles technologies. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2017 Mar; 11(2) :155-161. (**Auteur sénior**).
- 12-** Elisha B, Disse E, Chabot K, **Taleb N**, Prud'homme D, Bernard S, Rabasa-Lhoret R, Bastard JP. Relative contribution of muscle and liver insulin resistance to dysglycemia in postmenopausal overweight and obese women: A MONET group study. *Ann Endocrinol* (Paris). 2017 Feb; 78(1):1-8.

Articles publiés dans des revues professionnelles (sans comité de lecture) :

- 1-** **Nadine Taleb** et Rémi Rabasa-Lhoret. Gestion du diabète de type 1 autour de l'activité physique avec les nouvelles technologies : pompes, capteurs et pancréas artificiel. *Diabète et Obésité*, sous presse pour le numéro d'Octobre 2018.
- 2-** **Nadine Taleb** et Rémi Rabasa-Lhoret. Pancréas artificiel externe et diabète de type 1 ; une solution thérapeutique bientôt disponible. *Diabète et Obésité*. N110, Septembre 2017

Bourses et Prix :

1. Bourse d'excellence du programme des Sciences Biomédicales (2019-2020), Faculté de Médecine, Université de Montréal (4K)
2. Bourse, Monitorat clinique et recherche (2020-2021), Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (40K)
3. Bourse d'excellence du programme des Sciences Biomédicales (2018-2019), Faculté de Médecine, Université de Montréal (4K)
4. IRSC-Doctorat (2016-2017): Bourses d'études supérieures du Canada Frederick Banting et Charles Best – bourses au doctorat (BESC-D), (35K par année pour trois ans).
5. Bourse de doctorat FRQS Fonds de Recherche du Québec – Santé, (2016-2017) bourse déclinée en raison de l'obtention de la bourse IRSC (20K pour 3 ans).
6. Bourse d'excellence du programme des Sciences Biomédicales (2016-2017), Faculté de Médecine, Université de Montréal (4K).
7. Prix d'affiche sélectionné au Diabetes Canada/CSEM 2018 pour bourse de voyage (500\$).
8. Bourse de voyage (Automne 2016), Centre de Recherche Du Diabète de Montréal (700\$).
9. Nominée et sélectionnée pour participation à "Mentoring session for career development in Endocrinology and Metabolism" et "Lunenfeld-Tanenbaum International Symposium: Translational Diabetes and Metabolism Research 2016", Mount Sinai Hospital, Toronto (1000\$)

Conférences et Séminaires sur Invitation:

- Sep 2019 : "Prévention et Gestion de l'Hypoglycémie : Une Saga dans la vie des personnes qui vivent avec le Diabète de Type 1".
Séminaire dans le cadre des rencontres équipe de recherche clinique à l'Institut de Recherche Clinique de Montréal.
- Mai 2019 : " Le rôle de la technologie dans la classification et la gestion des différents types de diabète vers une intégration dans la médecine personnalisée".
Séminaire, Axe Cardiométabolique, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal CR-CHUM
- Avril 2019 : " Médecine personnalisée en diabète importance, défis et applications Potentielles". Séminaire, Clinique des Lipides, Institut de recherches cliniques de Montréal, IRCM.
- Mars 2018 : " Activité physique et nouvelles technologies chez les patients vivant avec le diabète de type 1". Symposium activité physique et diabète, Société Francophone du Diabète SFD 2018, Nantes, France
- Juin 2017 : "le pancréas artificiel et le diabète de type 1". Symposium Familles 2017, fondation Ressources pour les enfants diabétiques. Québec, Canada.
- Nov 2016: "Insulin Pump and Exercise". DCPNS Diabetes Care Program of Nova Scotia. Insulin Pump Education Day, Halifax, Nova Scotia, Canada

Présentations orale ou par affiche

- 1- **Nadine Taleb**, Valérie Parent, Virginie Messier, Danijela Bovan, Anne-Sophie Brazeau et Rémi Rabasa-Lhoret. Traitement de l'hypoglycémie non-sévère chez les adultes atteints de diabète de type 1 (DbT1): L'apport en glucides doit il varier en fonction de la glycémie ? Données préliminaires. Affiche avec discussion acceptée au congrès de la SFD Société Francophone du Diabète Bruxelles, 2020.
- 2- Ran Cheng, **Nadine Taleb**, Virginie Messier, Katherine Desjardins et Rémi Rabasa-Lhoret. Traitement de l'hypoglycémie non-sévère chez les patients diabétiques de type 1 dans un contexte de pancréas artificiel : l'efficacité des recommandations actuelles. Présentation orale acceptée au congrès de la SFD Société Francophone du Diabète Bruxelles, 2020.
- 3- **Nadine Taleb**, Valérie Parent, Virginie Messier, Danijela Bovan, Anne-Sophie Brazeau et Rémi Rabasa-Lhoret Nonsevere Hypoglycemia Treatment in Adults with Type 1 Diabetes: A Validation Study of Carbohydrate Intake at Different Glucose Thresholds. **Affiche**

présenté au American Diabetes Association Annual Meeting, San Francisco, 2019, et publié dans *Diabetes* 2019, 68 (Suppl 1):9-394-P

- 4- Sémah Tagougui, **Nadine Taleb**, Corinne Suppère, Inès Boukabous, Virginie Messier, Rémi Rabasa-Lhoret. Reducing Hypoglycemic Risk during Postprandial Exercise with Closed-Loop Insulin Delivery in Adults with Type 1 Diabetes: Announced and Unannounced Exercise. **Affiche** présenté au American Diabetes Association Annual Meeting, San Francisco, 2019, et publié dans *Diabetes* 2019, 68 (Suppl 1): 9-725-P
- 5- Sémah Tagougui, **Nadine Taleb**, Elsa Heyman, Inès Boukabous, Virginie Messier, Corinne Suppère, Serge Berthoin and Rémi Rabasa-Lhoret. Timing of basal insulin reduction to prevent hypoglycemia during exercise in adults and adolescents with type 1 diabetes using insulin pump therapy: preliminary results. **Affiche** présenté au American Diabetes Association Annual Meeting, San Francisco, 2019, et publié dans *Diabetes* 2019, 68 (Supplement 1): 9-725-P
- 6- **Nadine Taleb**, André Carpentier, Virginie Messier V, Ahmad Haidar, Rémi Rabasa-Lhoret. The efficacy of single-hormone artificial pancreas system at controlling glucose levels in insulin treated patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over trial. **Présentation orale** au CSEM/Diabetes Canada, congrès annuel, Octobre 2018, Halifax, Canada.
- 7- Laurence Laplante, **Nadine Taleb** et Sophie Bernard. Monogenic diabetes of the young: a rare case of digenic familial mutations. **Présentation orale** au Diabetes Canada/CSEM, congrès annuel, Octobre 2018, Halifax, Canada.
- 8- **Nadine Taleb**, André Carpentier, Jennifer René, Virginie Messier V, José Morais, Ahmad Haidar, Rémi Rabasa-Lhoret. The efficacy of single-hormone artificial pancreas system at controlling glucose levels in insulin treated patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over trial. Présentation par affiche à l'ADA American Diabetes Association, juin 2017.
- 9- **Nadine Taleb**, Virginie Messier, Jennifer René, Sylvie Ott-Braschi, John C Pickup, Jean-Luc Ardilouze and Rémi Rabasa-Lhoret. Sondage sur les perceptions et problèmes associés au traitement avec la pompe à insuline chez des adultes atteints de diabète de type 1. Présentation au SFD Société Francophone du Diabète, Lyon, mars 2017.
- 10- **Nadine Taleb**, Virginie Messier, Jennifer René, Sylvie Ott-Braschi, John C Pickup, Jean-Luc Ardilouze and Rémi Rabasa-Lhoret. Online survey on perceptions and issues with continuous subcutaneous insulin infusion therapy in adults with type 1 diabetes. Présenté par affiche au ATTD Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Paris, février 2017.

Expériences d'enseignements et de co-supervision :

1. Automne 2020, Conférencière invitée, classe d'études supérieures, Université de Montréal. NUT3030, session automne 2019. « Obésité et Nutrition Gènes et/ou environnement ? Perspective médicale et de recherche clinique ».
2. Hiver 2019 et 2018, Conférencière invitée, classe de Médecine, deuxième année, Université de Montréal. MMD2233 2018. Cours magistral de Diabète.
3. Hiver 2019 et 2017, Conférencière invitée, classe d'études supérieures, Université de Montréal. NUT6027, session Hiver 2018 et 2017. Deux séances « Obésité et Nutrition Gènes et/ou environnement ? Perspective médicale et de recherche clinique » et « Autres types de diabète et traitements ».
4. Hiver 2018, Conférencier invité, classe d'études supérieures, Université de Montréal. NUT6027, session Hiver 2017. Une séance « Obésité et Nutrition Gènes et/ou environnement ? Perspective médicale et de recherche clinique. »
5. Hiver 2018, co-supervision, stage de recherche, Dre Ran Cheng, résidente R3 médecine interne CHUM, Université de Montréal.
6. Hiver 2016, co-supervision, Mr. Christian Khazzaka, stage de fin de Bacc en Sciences Biomédicales, Université de Montréal, stage à l'IRCM, labo du Dr Rabasa-Lhoret

Participation à des Comités Professionnels :

Sep 2020: Membre, CPDQ Conseil Professionnels de Diabète Québec

2018- Présent : Membre, Comité de mise en place du CED Centre d'Excellence en Diabète-CHUM, Co-leader de l'axe III (optimisation de l'utilisation de la technologie et la médecine précision en diabète)

Formation supplémentaire :

2018 : "Monogenic Diabetes- Right Diagnosis, Right Treatment" Formation sur les diabetes monogéniques et rares, à University of Exeter, Medical Center

Activités de révision par des pairs , évaluation de manuscrits pour:

- a) Diabetes technology and Therapeutics
- b) Nutrients
- c) Diabetes Obesity and Metabolism
- d) Canadian Journal of Diabetes
- e) Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism
- f) Expert opinion for Clinical Immunology
- g) Pediatric Diabetes
- h) Clinical Diabetes

- i) Current Diabetes Reviews
- j) Acta Diabetologica
- k) Diabetes Research and Clinical Practice

Références bibliographiques

1. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2015;99(1):1-16.
2. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
3. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.
4. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1107-12.
5. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-12.
6. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(1):20-5.
7. Banck-Petersen P LT, Pedersen-Bjergaard U, Due-Andersen R, Høi-Hansen T, Thorsteinsson B. Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. . *European Diabetes Nursing*. 2007;4(1):18-22. .
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Booth G, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Methods. Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S4-7.
9. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
10. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S42-S6.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
12. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
13. Group UKHS. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
14. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(2):87-92.
15. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):245-56.
16. Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The Benefits and Limits of Technological Advances in Glucose Management Around Physical Activity in Patients Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:818.
17. Taleb N, Rabasa-Lhoret R. Can somatostatin antagonism prevent hypoglycaemia during exercise in type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2016;59(8):1632-5.

18. Donner T, Sarkar S. Insulin - Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
19. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47.
20. Yeoh E, Choudhary P. Technology to Reduce Hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(4):911-6.
21. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care.* 2015;38(4):716-22.
22. 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.
23. 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.
24. Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2265-74.
25. Haidar A. Insulin-and-Glucagon Artificial Pancreas Versus Insulin-Alone Artificial Pancreas: A Short Review. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):215-21.
26. Taleb N, Tagougui S, Rabasa-Lhoret R. Single-Hormone Artificial Pancreas Use in Diabetes: Clinical Efficacy and Remaining Challenges. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):205-8.
27. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(9):1795-805.
28. Gingras V, Desjardins K, Smaoui MR, Savard V, Messier V, Haidar A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: are current recommendations effective? *Acta Diabetol.* 2018;55(3):227-31.
29. 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.
30. Atlas I. [Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>].
31. Diabète Canada. « Le diabète au Canada : Document d'information ». Ottawa.
32. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):98-115.
33. Newhook LA, Grant M, Sloka S, Hoque M, Paterson AD, Hagerty D, et al. Very high and increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in Newfoundland and Labrador, Canada. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(3 Pt 2):62-8.
34. Group DP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857-66.

35. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):122-9.
36. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C, Sellers EA, Hadjiyannakis S, Laubscher TA, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care.* 2010;33(4):786-91.
37. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S10-S5.
38. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, Orban T, Maclaren N, Jackson R, et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):103-8.
39. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(4):99-105.
40. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(9):1028-33.
41. Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Fernlund P, Sundkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr.* 2000;89(1):46-51.
42. Garnier L, Marchand L, Benoit M, Nicolino M, Bendelac N, Wright C, et al. Screening of ZnT8 autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diabetes in a large French cohort. *Clin Chim Acta.* 2018;478:162-5.
43. Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit.* 2005;11(3):RA63-9.
44. Helgason T, Jonasson MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet.* 1981;2(8249):716-20.
45. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet.* 2002;115(1):18-29.
46. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA.* 2003;290(13):1713-20.
47. Thorsdottir I, Ramel A. Dietary intake of 10- to 16-year-old children and adolescents in central and northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2003;47(6):267-75.
48. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hamalainen AM, Muona P, Vaatainen M, et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(7):1389-94.
49. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res.* 2018;50:161-76.
50. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem.* 1999;45(8 Pt 2):1339-45.
51. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 2011;378(9786):169-81.
52. McCarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(5):793-9.

53. Gloyn AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):891-900.
54. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes.* 2013;37, Supplement 1:S8-S11.
55. 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.
56. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2003;26(1):226-9.
57. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S94-8.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018;41(3):513-21.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, McGibbon A, Adams L, Ingersoll K, Kader T, Tugwell B. Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S80-S7.

68. 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.
69. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S61-S70.
70. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S104-S8.
71. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1378-83.
72. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):420-7.
73. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):167-72.
74. Aronson R, Goldenberg R, Boras D, Skovgaard R, Bajaj H. The Canadian Hypoglycemia Assessment Tool Program: Insights Into Rates and Implications of Hypoglycemia From an Observational Study. *Can J Diabetes*. 2018;42(1):11-7.
75. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1470-3.
76. 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.
77. Burcelin R, Knauf C, Cani PD. Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab*. 2008;34 Suppl 2:S49-55.
78. 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.
79. Rorsman P, Huising MO. The somatostatin-secreting pancreatic delta-cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):404-14.
80. 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.
81. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(4):362-72.
82. 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.
83. 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.
84. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665-71.

85. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007;68(1):10-5.
86. Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-9.
87. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389-94.
88. 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.
89. 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.
90. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):894-900.
91. Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, Jakobsen PE, Vestergaard P. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1209-18.
92. 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.
93. Rosen J, Yosipovitch G. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
94. Horton WB, Boler PL, Subauste AR. Diabetes Mellitus and the Skin: Recognition and Management of Cutaneous Manifestations. *South Med J*. 2016;109(10):636-46.
95. Furqan S, Kamani L, Jabbar A. Skin manifestations in diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(1):46-8.
96. Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:279-87.
97. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):75-89.
98. 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.
99. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain MRI in children with type 1 diabetes: snapshot or road map of developmental changes? *Diabetes*. 2014;63(1):62-4.
100. Leiter LA YJ, Chiasson J, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes*. 2005;29(3):186-92.

101. Speight J, Barendse SM, Singh H, Little SA, Rutter MK, Heller SR, et al. Cognitive, behavioural and psychological barriers to the prevention of severe hypoglycaemia: A qualitative study of adults with type 1 diabetes. *SAGE Open Med.* 2014;2:2050312114527443.
102. Nadine Taleb VGaRR-L. Insulin Pumps and Artificial Pancreas. In: Ilpo Huhtaniemi LM, editor. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2019 2nd ed: Academic Press; 2019. p. 245-58.
103. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):553-61.
104. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD003287.
105. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, Buyukkaramikli N, Armstrong N, Ryder S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(17):v-xxxi, 1-251.
106. Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2017;34(2):100-6.
107. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA.* 1984;252(24):3378-81.
108. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):589-93.
109. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RH, Willavize SA, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1077-82.
110. Sally A Vindedziz BM JLS, Satvnder S Dhaliwal, Kim G Stanton. Food selection for treatment of hypoglycaemia in insulin-treated diabetes: what happens in real life? *Practical Diabetes.* 2012;29(7):271-4.
111. Sommerfield AJ, Ewing FM, Strachan MW, Deary IJ, Aitken G, Frier BM. Self-treatment of mild symptomatic hypoglycaemia by people with insulin-treated diabetes. *Diabet Med.* 2003;20(8):686-7.
112. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Elliott J, Amiel S, Heller S, et al. Self-treating hypoglycaemia: a longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(2):209-15.
113. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2012;61(11):2993-7.

114. 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.
115. Vindedzis S, Marsh B, Sherriff J, Dhaliwal S, Stanton K. Dietary treatment of hypoglycaemia: should the Australian recommendation be increased? *Intern Med J*. 2012;42(7):830-3.
116. McTavish L, Krebs JD, Weatherall M, Wiltshire E. Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med*. 2015;32(9):1143-8.
117. Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1812-6.
118. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piche CA, Dulude H, Sherr JL, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-70.
119. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, Zhang S, Reiner BJ, Piche CA, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1007-13.
120. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(3):389-400.
121. Walsh J, Roberts, R. *Pumping Insulin*. 5 ed: Torrey Pines Press; 2012. 332 p.
122. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1265-72.
123. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic Control During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2017;40(5):715-22.
124. Ross PL, Milburn J, Reith DM, Wiltshire E, Wheeler BJ. Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta Diabetol*. 2015;52(6):1017-24.
125. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Jr., Ferrara A, Liu J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med*. 2001;111(1):1-9.
126. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009-14.
127. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-9.
128. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-94.

129. 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.
130. Bequette BW. Continuous glucose monitoring: real-time algorithms for calibration, filtering, and alarms. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(2):404-18.
131. 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.
132. Garg SK, Voelmle 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.
133. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18 Suppl 2:S23-213.
134. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care*. 2011;34(3):574-9.
135. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34(6):107559.
136. Miller KM, Hermann J, Foster N, Hofer SE, Rickels MR, Danne T, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. 2020;43(1):e1-e2.
137. Weinstock RS, Schutz-Fuhrmann I, Connor CG, Hermann JM, Maahs DM, Schutt M, et al. Type 1 diabetes in older adults: Comparing treatments and chronic complications in the United States T1D Exchange and the German/Austrian DPV registries. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:28-37.
138. Soupal J, Petruzelkova L, Flekac M, Pelcl T, Matoulek M, Dankova M, et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(9):532-8.
139. Bergenstal RM, Welsh JB, Shin JJ. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1474.
140. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1462-5.
141. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1036-43.
142. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;361:k1310.
143. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):501-12.

144. 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.
145. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet.* 2018;392(10155):1321-9.
146. 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.
147. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D, et al. Randomized Outpatient Trial of Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Systems That Adapt to Exercise Using Wearable Sensors. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1471-7.
148. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Yuen KC, Kagan R, et al. Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1282-7.
149. 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.
150. Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):713-20.
151. Gingras V, Bonato L, Messier V, Roy-Fleming A, Smaoui MR, Ladouceur M, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: A randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2695-9.
152. 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.
153. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. 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. *Diabetologia.* 2016;59(12):2561-71.
154. Levetan C, Want LL, Weyer C, Strobel SA, Crean J, Wang Y, et al. Impact of pramlintide on glucose fluctuations and postprandial glucose, glucagon, and triglyceride excursions among patients with type 1 diabetes intensively treated with insulin pumps. *Diabetes Care.* 2003;26(1):1-8.
155. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, Palau-Collazo MM, Van Name MA, Tamborlane WV, et al. Mitigating Meal-Related Glycemic Excursions in an Insulin-Sparing Manner During Closed-Loop Insulin Delivery: The Beneficial Effects of Adjunctive Pramlintide and Liraglutide. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1127-34.
156. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, Kim G, Ruiz JL, Carria L, et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(10):1994-9.

157. Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, Cantwell M, Heptulla RA. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(5):1011-7.
158. da Silva DC, Lima L. Physico-chemical properties of co-formulated fast-acting insulin with pramlintide. *Int J Pharm*. 2018;547(1-2):621-9.
159. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, Yale JF, Rutkowski J, Bossy A, et al. A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(3):597-606.
160. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-8.
161. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2190-6.
162. ANDERS L. CARLSON BWB, RONALD L. BRAZG, MARK P. CHRISTIANSEN, SATISH K. GARG, KEVIN KAISERMAN, MARK KIPNES, DAVID R. LILJENQUIST, ATHENA PHILIS-TSIMIKAS, RODICA POP-BUSUI, JENNIFER SHERR, DOROTHY I. SHULMAN, KAMALPREET K. SINGH, ROBERT H. SLOVER, JAMES THRASHER, XIAOXIAO CHEN, BENYAMIN GROSMAN, SCOTT W. LEE, LOUIS J. LINTEREUR, MARGARET LIU, NEHA PARIKH, ANDREW S. RHINEHART, FEN PENG, ANIRBAN ROY, JOHN SHIN, DI WU and ROBERT VIGERSKY. 97-LB: Safety and Glycemic Outcomes of the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL) System in Subjects with T1D. *Diabetes*. 2020;69(Supplement 1).
163. OLIVIA COLLYNS RM, ZARA BETTS, DENNIS CHAN, CHRIS FRAMPTON, CARLA M. FREWEN, BENYAMIN GROSMAN, NIRANJALA HEWAPATHIRANA, SHIRLEY JONES, NATALIE KURTZ, ANIRBAN ROY, JOHN SHIN, ROBERT VIGERSKY, BENJAMIN J. WHEELER and MARTIN DE BOCK. 199-OR: Improved Glycemic Outcomes with Medtronic Minimed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results from a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery with Predictive Low Glucose Suspend in People with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(Supplement 1).
164. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1707-17.
165. CORALIE AMADOU SF, PIERRE Y. BENHAMOU, SANDRINE LABLANCHE, ERIK HUNEKER, GUILLAUME CHARPENTIER and ALFRED PENFORNIS. 96-LB: Diabeloop Closed-Loop System Allows Patients with Type 1 Diabetes (T1D) to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situation, without Serious Adverse Events: A 6-Month Follow-Up. *Diabetes*. 2020;69 (Supplement 1).
166. SUE A. BROWN BWB, CAROL J. LEVY, GREGORY P. FORLENZA, BRUCE A. BUCKINGHAM, AMY B. CRIEGO, TRANG T. LY and OMNIPOD HORIZON STUDY GROUP. 983-P: First Home Evaluation of the Omnipod Horizon Automated Glucose Control System at Specific Glucose Targets in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69 (Supplement 1).
167. SUE A. BROWN BWB, CAROL J. LEVY, GREGORY P. FORLENZA, BRUCE A. BUCKINGHAM, AMY B. CRIEGO, TRANG T. LY and OMNIPOD HORIZON STUDY GROUP. 984-P: First Home

- Evaluation of the Omnipod Horizon Automated Glucose Control System in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69 (Supplement 1).
168. Bequette BW. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1632-43.
169. Teixeira RE, Malin S. The next generation of artificial pancreas control algorithms. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(1):105-12.
170. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectron Med*. 2018;4:14.
171. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen E, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(6):1077-90.
172. van Bon AC, Brouwer TB, von Basum G, Hoekstra JB, DeVries JH. Future acceptance of an artificial pancreas in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(7):731-6.
173. Barnard KD, Wysocki T, Thabit H, Evans ML, Amiel S, Heller S, et al. Psychosocial aspects of closed- and open-loop insulin delivery: closing the loop in adults with Type 1 diabetes in the home setting. *Diabet Med*. 2015;32(5):601-8.
174. Iturralde E, Tanenbaum ML, Hanes SJ, Suttiratana SC, Ambrosino JM, Ly TT, et al. Expectations and Attitudes of Individuals With Type 1 Diabetes After Using a Hybrid Closed Loop System. *Diabetes Educ*. 2017;43(2):223-32.
175. Kropff J, DeJong J, Del Favero S, Place J, Messori M, Coestier B, et al. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):262-71.
176. Tanenbaum ML, Iturralde E, Hanes SJ, Suttiratana SC, Ambrosino JM, Ly TT, et al. Trust in hybrid closed loop among people with diabetes: Perspectives of experienced system users. *J Health Psychol*. 2020;25(4):429-38.
177. Ziegler C, Liberman A, Nimri R, Muller I, Klemencic S, Bratina N, et al. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res*. 2015;2015:590308.
178. Quintal A, Messier V, Rabasa-Lhoret R, Racine E. A qualitative study exploring the expectations of people living with type 1 diabetes regarding prospective use of a hybrid closed-loop system. *Diabet Med*. 2020.
179. Kumareswaran K, Thabit H, Leelarathna L, Caldwell K, Elleri D, Allen JM, et al. Feasibility of closed-loop insulin delivery in type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1198-203.
180. Bally L, Thabit H, Hartnell S, Andereggen E, Ruan Y, Wilinska ME, et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care. *N Engl J Med*. 2018;379(6):547-56.
181. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):117-24.
182. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care*. 2014;37(6):1499-508.

183. Meneghini LF. Early insulin treatment in type 2 diabetes: what are the pros? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S266-9.
184. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1798-811.
185. Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care*. 2004;27(4):998-1010.
186. 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.
187. 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.
188. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1727-32.
189. 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.
190. 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.
191. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppere C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2019;45(3):294-300.
192. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 2019;42(5):824-31.
193. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Suppere C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):364-9.
194. 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;18(9):561-7.
195. Guillot FH, Jacobs PG, Wilson LM, Youssef JE, Gabo VB, Branigan DL, et al. Accuracy of the Dexcom G6 Glucose Sensor during Aerobic, Resistance, and Interval Exercise in Adults with Type 1 Diabetes. *Biosensors (Basel)*. 2020;10(10).
196. Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME, Mangat JS, Larsen AM, et al. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(4):419-24.

197. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S, et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes*. 2012;61(9):2230-7.
198. Turksoy K, Monforti C, Park M, Griffith G, Quinn L, Cinar A. Use of Wearable Sensors and Biometric Variables in an Artificial Pancreas System. *Sensors (Basel)*. 2017;17(3).
199. 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.
200. GLUCACON (rDNA Origin) Product Monograph. In: Inc. ELC e. 2012.
201. GLUCAGEN® HYPOKIT Product Monograph. In: Nordisk N e. 2016:1-36.
202. 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.
203. Caputo N, Castle JR, Bergstrom CP, Carroll JM, Bakhtiani PA, Jackson MA, et al. Mechanisms of glucagon degradation at alkaline pH. *Peptides*. 2013;45:40-7.
204. Joshi AB, Rus E, Kirsch LE. The degradation pathways of glucagon in acidic solutions. *Int J Pharm*. 2000;203(1-2):115-25.
205. Jackson MA, Caputo N, Castle JR, David LL, Roberts CT, Jr., Ward WK. Stable liquid glucagon formulations for rescue treatment and bi-hormonal closed-loop pancreas. *Curr Diab Rep*. 2012;12(6):705-10.
206. 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.
207. Beato-Vibora PI, Arroyo-Diez FJ. New uses and formulations of glucagon for hypoglycaemia. *Drugs Context*. 2019;8:212599.
208. Authier F, Desbuquois B. Glucagon receptors. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(12):1880-99.
209. Weldring T, Smith SM. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights*. 2013;6:61-8.
210. Rubin RR, Peyrot M, Siminerio LM. Health care and patient-reported outcomes: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1249-55.
211. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25(7):765-74.
212. Mecklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: a one-year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care*. 1986;9(4):351-5.
213. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):954-64.
214. Berg AK, Norgaard K, Thyssen JP, Zachariae C, Hommel E, Rytter K, et al. Skin Problems Associated with Insulin Pumps and Sensors in Adults with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(7):475-82.

215. Christensen MO, Berg AK, Rytter K, Hommel E, Thyssen JP, Svensson J, et al. Skin Problems Due to Treatment with Technology Are Associated with Increased Disease Burden Among Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(4):215-21.
216. Rigo RS, Levin LE, Belsito DV, Garzon MC, Gandica R, Williams KM. Cutaneous Reactions to Continuous Glucose Monitoring and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Devices in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2020:1932296820918894.
217. Zhang E, Cao Z. Tissue Response to Subcutaneous Infusion Catheter. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(2):226-32.
218. Ardilouze JL, Menard J, Gobeil F, Jr., Gagnon-Auger M, Houde G, Pesant MH, et al. CSII: Longer Catheter Usage Time, a Reasonable Goal. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(4):989-90.
219. Bonato L, Taleb N, Gingras V, Messier V, Gobeil F, Menard J, et al. Duration of Catheter Use in Patients with Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Review. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(7):506-15.
220. Karlin AW, Ly TT, Pyle L, Forlenza GP, Messer L, Wadwa RP, et al. Duration of Infusion Set Survival in Lipohypertrophy Versus Nonlipohypertrophied Tissue in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(7):429-35.
221. Sylvia Franc PS, NadiaTubiana-Rufi, Lucy Chaillous, Michaël Joubert, Eric Renard, Yves Reznik, Charlotte Abettan, et al Practical implementation of closed-loop automated insulin delivery: a French position statement. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2020;14(5, supplement):S1-S40.
222. Farfel A, Liberman A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M, Nimri R. Executive Functions and Adherence to Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(4):265-70.
223. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative framework analysis of patient narratives. *Diabetes Care.* 2015;38(4):544-50.
224. Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. "Turn it off!": diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(3):789-94.
225. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:214-21.
226. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2370-6.
227. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019;42(3):400-5.
228. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):951-7.
229. Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(1):1-9.

230. Schiavon M, Dalla Man C, Kudva YC, Basu A, Cobelli C. In silico optimization of basal insulin infusion rate during exercise: implication for artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(6):1461-9.
231. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1150-7.
232. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):377-90.
233. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(6):313-21.
234. Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. A Simplified Semiquantitative Meal Bolus Strategy Combined with Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Delivery in Patients with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(8):464-71.
235. 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.
236. 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.
237. 32. OmGfiU-N. 2014:3158-9.
238. Pedersen JS. The nature of amyloid-like glucagon fibrils. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1357-67.
239. Thieu VT, Mitchell BD, Varnado OJ, Frier BM. Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: Current and new formulations of glucagon. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):469-79.
240. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherland RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med.* 2010;2(27):27ra.
241. Blauw H, Wendl I, DeVries JH, Heise T, Jax T, consortium P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of various glucagon dosages at different blood glucose levels. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(1):34-9.
242. Bischof MG, Krssak M, Krebs M, Bernroider E, Stingl H, Waldhausl W, et al. Effects of short-term improvement of insulin treatment and glycemia on hepatic glycogen metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001;50(2):392-8.
243. Hwang JH, Perseghin G, Rothman DL, Cline GW, Magnusson I, Petersen KF, et al. Impaired net hepatic glycogen synthesis in insulin-dependent diabetic subjects during mixed meal ingestion. A ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest.* 1995;95(2):783-7.

244. Castle JR, El Youssef J, Bakhtiani PA, Cai Y, Stobbe JM, Branigan D, et al. Effect of Repeated Glucagon Doses on Hepatic Glycogen in Type 1 Diabetes: Implications for a Bihormonal Closed-Loop System. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2115-9.
245. Schade DS, Woodside W, Eaton RP. The role of glucagon in the regulation of plasma lipids. *Metabolism*. 1979;28(8):874-86.
246. Arstila M, Iisalo E, Kallio V, Nousiainen R, Viljanen M. The effect of a long-acting glucagon preparation on endocrine and metabolic responses in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1974;196(5):423-30.
247. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med*. 1968;279(1):12-7.
248. St-Onge M, Dube PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(9):926-44.
249. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1094.
250. Hoogenberg K, Dullaart RP, Freling NJ, Meijer S, Sluiter WJ. Contributory roles of circulatory glucagon and growth hormone to increased renal haemodynamics in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993;53(8):821-8.
251. Parving HH, Christiansen JS, Noer I, Tronier B, Mogensen CE. The effect of glucagon infusion on kidney function in short-term insulin-dependent juvenile diabetics. *Diabetologia*. 1980;19(4):350-4.
252. Ranganath L, Schaper F, Gama R, Morgan L. Mechanism of glucagon-induced nausea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(2):260-1.
253. Stunkard AJ, Van Itallie TB, Reis BB. The mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric hunger contractions in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1955;89(2):258-61.
254. 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.
255. Inokuchi A, Oomura Y, Nishimura H. Effect of intracerebroventricularly infused glucagon on feeding behavior. *Physiol Behav*. 1984;33(3):397-400.
256. Penick SB, Hinkle LE, Jr. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon. *N Engl J Med*. 1961;264:893-7.
257. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Ward WK. Factors influencing the effectiveness of glucagon for preventing hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(6):1305-10.
258. Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Damiano ER. Efficacy determinants of subcutaneous microdose glucagon during closed-loop control. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(6):1288-304.
259. Bisker G, Iverson NM, Ahn J, Strano MS. A pharmacokinetic model of a tissue implantable insulin sensor. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(1):87-97.
260. Coriati A, Sykes J, Nkam L, Hocine MN, Burgel PR, Stephenson AL. Validation of the French 3-year prognostic score using the Canadian Cystic Fibrosis registry. *J Cyst Fibros*. 2019;18(3):396-8.
261. Reynaud Q, Boudreau V, Touzet S, Desjardins K, Bourdy SP, Blond E, et al. Glucose tolerance in Canadian and French cystic fibrosis adult patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):4763.

262. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S54-S63.

263. Tagougui S, Goulet-Gelinas L, Taleb N, Messier V, Suppere C, Rabasa-Lhoret R. Association Between Body Composition and Blood Glucose During Exercise and Recovery in Adolescent and Adult Patients With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(2):192-5.