

Université de Montréal

**Optimisation du contrôle glycémique des patients atteints de diabète de type 1 : traitement efficace des hypoglycémies, calcul des glucides et pancréas artificiel**

par

Véronique Gingras

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)  
en nutrition

Septembre 2017

© Véronique Gingras, 2017

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Optimisation du contrôle glycémique des patients atteints de diabète de type 1 : traitement efficace des hypoglycémies, calcul des glucides et pancréas artificiel

Présentée par :  
Véronique Gingras

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Valérie Marcil, Président-rapporteur  
Rémi Rabasa-Lhoret, Directeur de recherche  
Céline Huot, Membre du jury  
Claudia Gagnon, Examineur externe  
Malek Batal, Représentant de la doyenne de la Faculté de Médecine

## Résumé

L'optimisation du contrôle glycémique est primordiale pour réduire le risque de complications associées au diabète. Toutefois, une proportion importante des patients atteints de diabète de type 1 (DT1) n'atteint pas les cibles d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la fréquence des hypoglycémies demeure élevée. Nous pensons qu'une simplification du contrôle glycémique prandial ainsi qu'un traitement efficace de l'hypoglycémie permettraient d'améliorer le contrôle glycémique global.

Nous avons montré qu'une majorité de patients se disent confiants relativement à l'utilisation du calcul des glucides pour la détermination du bolus d'insuline prandial, mais un nombre élevé de difficultés spécifiques sont rapportées. De plus, les outils technologiques pour faciliter le calcul des glucides sont peu utilisés par les patients malgré une perception favorable. Le système en boucle-fermée de contrôle de la glycémie communément appelé « pancréas artificiel (PA) » est une technologie par laquelle les taux d'infusion d'insuline par un système de perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe à insuline) sont modifiés périodiquement selon les recommandations générées par un ordinateur (algorithme) et découlant des lectures du système de surveillance en continu du glucose. Le PA améliore considérablement le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1, mais le contrôle glycémique prandial demeure un défi important. Nous avons développé une stratégie simplifiée de bolus prandial combinée au PA. Avec cette stratégie, les patients choisissent une catégorie de repas basée sur une évaluation semi-quantitative du contenu en glucides (ex. repas régulier = 30 à 60 g de glucides). Dans des conditions contrôlées avec un PA à double-hormone (insuline et glucagon), cette stratégie s'est avérée efficace pour le contrôle glycémique postprandial, sauf dans le cas des repas à teneur très élevée en glucides (> 90 g). Après avoir ajouté une catégorie de repas, nous avons testé la stratégie simplifiée dans des conditions non contrôlées. Le contrôle glycémique avec la stratégie simplifiée était similaire à celui obtenu avec le calcul des glucides classique, avec toutefois une fréquence élevée d'hypoglycémies, ce qui a mené à des modifications de l'algorithme. Nous avons finalement démontré la sécurité d'une telle approche simplifiée de bolus prandial dans un contexte de catégorisation erronée du repas.

Nous avons également observé une faible adhésion aux recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie légère à modérée. Les patients atteints de DT1 consomment en moyenne le double de glucides pour le traitement de l'hypoglycémie comparativement à la recommandation actuelle. D'un autre côté, nous avons démontré chez des patients avec DT1 traités par pompe à insuline que 16 à 21 g de glucides, tel que recommandé, était insuffisant pour traiter une majorité des épisodes d'hypoglycémie dans un délai de 15 minutes.

En résumé, les patients rapportent plusieurs difficultés associées au calcul des glucides et le PA représente une thérapie prometteuse pour amoindrir ce fardeau. Une stratégie de bolus prandial basée sur une catégorisation du repas permettrait de simplifier le calcul des glucides tout en préservant un contrôle glycémique adéquat. Par ailleurs, une majorité de patients atteints de DT1 n'adhère pas aux recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie, ce qui pourrait en partie s'expliquer par le manque d'efficacité de cette recommandation chez un large sous-groupe de patients.

**Mots clés :** Diabète de type 1, insulinothérapie, contrôle glycémique, glucides, pancréas artificiel, traitement, hypoglycémie.

## Abstract

Optimal glucose control is essential to reduce the risk of diabetes-related complications. Yet, a large proportion of patients with type 1 diabetes (T1D) struggles to achieve glycated hemoglobin (A1c) targets and a high frequency of hypoglycemia events is still observed. We believe simplification of meal glucose control as well as efficient treatment of hypoglycemia have the potential to improve glucose control in T1D.

We showed that a large proportion of patients report being confident in applying carbohydrate counting for meal bolus calculation; yet, many specific difficulties were encountered by patients. The use of available technologies for carbohydrate counting by participants appears to be uncommon despite a favorable perception and interest towards such technology. Closed-loop automated insulin delivery systems, also called “artificial pancreas (AP)”, is a technology by which insulin infusion rates from the continuous subcutaneous insulin infusion (CSII; insulin pump) are regulated based on algorithm-generated recommendations relying on continuous glucose monitoring systems readings. The AP improves glucose control considerably in patients with T1D, but prandial glucose control remains a significant challenge. We have developed a simplified meal bolus strategy combined with the AP. In this strategy, patients choose a meal category based on a semi-quantitative carbohydrate assessment (e.g. a regular meal = 30 to 60 g of carbohydrates). In controlled conditions using a dual-hormone AP (insulin and glucagon), this strategy yielded adequate postprandial glucose control, except for very large carbohydrate content meals (> 90 g). After adding a meal category, this strategy was tested in uncontrolled conditions. Glucose control with the simplified strategy was comparable to what was seen with precise carbohydrate counting. However, a higher frequency of hypoglycemia events was observed which led to modifications to the algorithm. We finally showed the safety of this simplified strategy in the context of misclassification of the meals.

We also found a low adherence to guidelines for self-treatment of mild to moderate hypoglycemia. The average treatment observed for hypoglycemia was twice the recommended quantity of carbohydrates. On the other hand, we showed that 16 to 21 grams of carbohydrates

is insufficient to treat, in a 15-min delay, a significant proportion of hypoglycemia episodes in T1D patients treated with insulin pump.

In conclusion, patients encounter several difficulties associated with carbohydrate counting and the AP represents a promising therapy to alleviate some of the carbohydrate counting burden. A simplified prandial bolus based on meal categorization could simplify carbohydrate counting while preserving adequate glycemic control. In addition, a large proportion of patients with T1D do not follow recommendations for treatment of hypoglycemia episodes, which could be partly explained by the lack of efficacy of this treatment in a large subgroup of patients.

**Keywords:** Type 1 diabetes, insulin therapy, glycemic control, carbohydrates, artificial pancreas, treatment, hypoglycemia.

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>xii</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>xv</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>xviii</b>
<b>CHAPITRE 1 INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2 PROBLÉMATIQUE</b> .....	<b>4</b>
1. LE DIABÈTE DE TYPE 1 .....	4
1.1 <i>Pathophysiologie</i> .....	4
1.2 <i>Épidémiologie du diabète de type 1</i> .....	5
1.3 <i>Complications associées au diabète de type 1</i> .....	6
1.4 <i>Insulinothérapie intensive</i> .....	8
2. LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE.....	12
2.1 <i>Cibles glycémiques</i> .....	12
2.2 <i>Autosurveillance glycémique</i> .....	13
2.3 <i>Défis relatifs à l'adhésion au traitement</i> .....	15
3. LE CALCUL DES GLUCIDES .....	17
3.1 <i>Définition</i> .....	18
3.2 <i>Précision</i> .....	22
3.3 <i>Défis</i> .....	23
3.4 <i>Indice glycémique et autres macronutriments</i> .....	24
4. LE PANCRÉAS ARTIFICIEL.....	26
4.1 <i>Historique et développement</i> .....	26
4.2 <i>Composantes du pancréas artificiel</i> .....	26
4.3 <i>Études cliniques et bénéfiques</i> .....	31
4.4 <i>Stratégies aux repas</i> .....	35
4.5 <i>Attentes des patients</i> .....	38
5. L'HYPOGLYCÉMIE.....	39
5.1 <i>Définition et fréquence</i> .....	39
5.2 <i>Causes</i> .....	42
5.3 <i>Conséquences</i> .....	45

5.4	<i>Prévention</i> .....	47
5.5	<i>Traitement</i> .....	49
<b>CHAPITRE 3 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....</b>		<b>54</b>
<b>CHAPITRE 4 MÉTHODOLOGIE.....</b>		<b>57</b>
<b>CHAPITRE 5 RÉSULTATS.....</b>		<b>70</b>
5.1	ARTICLE 1: PRACTICES, PERCEPTIONS AND EXPECTATIONS FOR CARBOHYDRATE COUNTING IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES – RESULTS FROM AN ONLINE SURVEY .....	71
5.2	ARTICLE 2: POSTPRANDIAL GLUCOSE CONTROL WITH CLOSED-LOOP DELIVERY SYSTEMS IN TYPE 1 DIABETES – MEAL BOLUS SIMPLIFICATION AND CHALLENGES .....	103
5.3	ARTICLE 3: EFFICACY OF DUAL-HORMONE ARTIFICIAL PANCREAS TO ALLEVIATE THE CARBOHYDRATE-COUNTING BURDEN OF TYPE 1 DIABETES: A RANDOMIZED CROSSOVER TRIAL.....	135
5.4	ARTICLE 4: A SIMPLIFIED SEMI-QUANTITATIVE MEAL BOLUS STRATEGY COMBINED WITH SINGLE- AND DUAL-HORMONE CLOSED-LOOP DELIVERY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: A PILOT STUDY .....	158
5.5	ARTICLE 5: IMPACT OF ERRONEOUS MEAL INSULIN BOLUS WITH DUAL-HORMONE ARTIFICIAL PANCREAS USING A SIMPLIFIED BOLUS STRATEGY - A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL .....	180
5.6	ARTICLE 6: TREATMENT OF HYPOGLYCEMIA IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: AN OBSERVATIONAL STUDY .....	207
5.7	ARTICLE 7: TREATMENT OF MILD TO MODERATE HYPOGLYCAEMIA IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES – ARE CURRENT RECOMMENDATIONS EFFECTIVE? .....	230
5.8	SOMMAIRE DES RÉSULTATS .....	245
5.9	CONTRIBUTIONS DES AUTEURS .....	246
<b>CHAPITRE 6 DISCUSSION.....</b>		<b>247</b>
6.1	CALCUL DES GLUCIDES.....	248
6.2	PANCRÉAS ARTIFICIEL ET SIMPLIFICATION DU BOLUS PRANDIAL .....	252
6.3	TRAITEMENT DE L’HYPOGLYCÉMIE .....	257
6.4	FORCES ET LIMITES DES ÉTUDES .....	261
6.5	PERSPECTIVES .....	266
<b>CHAPITRE 7 CONCLUSION .....</b>		<b>273</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>275</b>
<b>ANNEXE 1 AUTRES CONTRIBUTIONS ACADÉMIQUES ET RAYONNEMENT .... i</b>		



# Liste des tableaux

## CHAPITRE 2

<b>Tableau I.</b> Types d'insulines principalement utilisées au Canada (Adapté de : Canadian Diabetes Association. 2013 (15)).....	10
<b>Tableau II.</b> Cibles glycémiques (Source : Canadian Diabetes Association. 2013 (4)) .....	12
<b>Tableau III.</b> Sommaire des études ayant évalué l'impact du calcul des glucides sur le contrôle glycémique (Adapté de : Fu et coll. 2016 (72)).....	21
<b>Tableau IV.</b> Exemples de symptômes d'hypoglycémie .....	40
<b>Tableau V.</b> Quantités de glucides et exemples pour le traitement de l'hypoglycémie dans la population pédiatrique (Adapté de : Canadian Diabetes Association 2013 (63)).....	50

## CHAPITRE 5

### Article 1

<b>Table 1.</b> Overall characteristics of participants .....	90
<b>Table 2.</b> Specific carbohydrate counting difficulties identified in patients with type 1 diabetes.....	91

### Article 2

<b>Table 1.</b> Fully automated closed-loop system studies.....	120
<b>Table 2.</b> Hybrid closed-loop system studies with simplified meal bolus strategy.....	122

### Article 3

<b>Table 1.</b> Characteristics of study participants.....	152
<b>Table 2.</b> Comparison of all study interventional outcomes for 12 adults with type 1 diabetes.....	154

### Article 4

<b>Table 1.</b> Characteristics of Participants .....	177
<b>Table 2.</b> Comparison of Outcomes among 12 Adults with Type 1 Diabetes.....	178

### Article 5

<b>Table 1.</b> Characteristics of participants in real clinical trials.....	198
<b>Table 2.</b> Characteristics of participants in virtual clinical trials.....	199

<b>Table 3.</b> Comparison of outcomes among adults with type 1 diabetes in real clinical trials..	200
<b>Table 4.</b> Comparison of outcomes among adults with type 1 diabetes in virtual clinical trials .....	201

Article 6

<b>Table 1.</b> Participants' characteristics .....	224
<b>Table 2.</b> Characteristics of hypoglycemia treatments .....	226
<b>Table 3.</b> Dietary characteristics of hypoglycemia treatment .....	227
<b>Table 4.</b> Characteristics of participants with adequate treatment vs. participants with overtreatment of their hypoglycemia episodes .....	228

Article 7

<b>Table 1.</b> Participants' characteristics.....	240
--	-----

# Liste des figures

## CHAPITRE 2

<b>Figure 1.</b> Progression de l'incidence du diabète de type 1 (Source : JDRF (33)).....	6
<b>Figure 2.</b> Complications associées au diabète (Source: Rémi Rabasa-Lhoret, Cours NUT6027) .....	8
<b>Figure 3.</b> Relation entre le contrôle glycémique (valeur d'HbA1c), le risque de complications microvasculaires et la fréquence de l'hypoglycémie sévère dans le DCCT (Adapté de : The DCCT Research Group. 1993 (1)).....	9
<b>Figure 4.</b> Exemples de schémas d'insulinothérapie par injections multiples et par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (Source : Rémi Rabasa-Lhoret, cours NUT6027).....	11
<b>Figure 5.</b> Représentation du capteur de glucose en continu (Source : Glucovation (51)) .....	13
<b>Figure 6.</b> Profil glycémique journalier avec un système de surveillance en continu du glucose (SCG). (Source : Medtronic (58)).....	14
<b>Figure 7.</b> Hémoglobine glyquée moyenne selon l'âge aux États-Unis selon les données du groupe <i>T1D Exchange Registry</i> (Adapté de : Miller et coll. 2015 (57)).....	16
<b>Figure 8.</b> Exemples de difficultés associées au calcul de la dose d'insuline prandiale dans la population pédiatrique .....	17
<b>Figure 9.</b> Excursions glycémiques postprandiales moyennes dans les cinq heures suivant des repas au contenu en glucides identique, mais avec des teneurs en lipides et en protéines variables (Adapté de : Smart et coll. 2013 (93)).....	25
<b>Figure 10.</b> Représentation du système en boucle-fermée ou pancréas artificiel.....	27
<b>Figure 11.</b> Schéma de développement du PA en six étapes (Source : JDRF (101)).....	28
<b>Figure 12.</b> Principales études de pancréas artificiel complétées à l'IRCM dans le cadre du programme CLASS.....	33
<b>Figure 13.</b> Excursions glycémiques postprandiales 5 heures post-ingestion d'un repas de 75 g de glucides avec un bolus prandial complet ou basé sur le poids corporel (partiel) (Adapté de : Haidar et coll. 2014 (153)).....	37
<b>Figure 14.</b> Catégories d'hypoglycémie selon la gravité.....	40

<b>Figure 15.</b> Sommaire des principaux mécanismes de contre-régulation physiologique à l'hypoglycémie et de leurs seuils de survenue (Adapté de : Cryer et coll. 2003 (170))...	43
<b>Figure 16.</b> Défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies (HAAF) (Adapté de : Cryer et coll. 2003 (170)).....	45
<b>Figure 17.</b> Schéma du traitement recommandé de l'hypoglycémie légère à modérée (Adapté de : Canadian Diabetes Association 2013 (12)).....	49
<b>Figure 18.</b> Sommaire des études et des manuscrits inclus dans cette thèse de doctorat .....	57
<b>Figure 19.</b> Schéma des interventions de l'étude CLASS05 .....	60
<b>Figure 20.</b> Schéma du déroulement des interventions de l'étude CLASS01 .....	68
<b>Figure 21.</b> Schéma du déroulement des interventions de l'étude CLASS03 .....	68
<b>Figure 22.</b> Sommaire des résultats des études et des manuscrits inclus dans cette thèse de doctorat .....	245
<b>Figure 23.</b> Profils glycémiques postprandiaux chez 13 patients suivant un repas standard (A), riche en protéines (B), riche en lipides (C) et riche en lipides et en protéines (D).....	269

## CHAPITRE 5

<b>Figure 22.</b> Sommaire des résultats des études et des manuscrits inclus dans cette thèse de doctorat .....	245
---	-----

### Article 1

<b>Figure 1</b> Constraints to diabetes treatment that patient would like to be liberated from (%)...92	
<b>Figure 2</b> Use of technologies currently available and perceptions towards future technologies to simplify CC.....93	

### Article 3

<b>Figure 1</b> Flow chart of how participants were recruited into the crossover study.....151	
<b>Figure 2</b> Patient profiles (medians and interquartile ranges) of (upper) plasma glucose and (middle) insulin delivery, and (lower) histogram of glucagon delivery. AP: artificial pancreas; CHO: carbohydrate; 50 M–30 W g/120 M–90 W g/70 M–50 W g: men 50 g, women 30 g/men 120 g, women 90 g/men 70 g, women 50 g.....153	
<b>Figure 3</b> Graph showing percentages of patients with glucose > 10 mmol/L between 0800 h and 2100 h. AP: artificial pancreas; CHO: carbohydrate; 50 M–30 W g/120 M–90 W g/70 M–50 W g: men 50 g, women 30 g/men 120 g, women 90 g/men 70 g, women 50 g.....155	

Article 4

**Figure 1.** Flow of participants through the crossover study.....176  
**Figure 2.** Profile (medians and interquartile ranges) of plasma glucose during sensor-augmented pump therapy (**A**), single-hormone closed-loop system with carbohydrate-matched and simplified boluses (**B**), and dual-hormone closed-loop system with carbohydrate-matched and simplified boluses (**C**).....179

Article 5

**Figure 1.** Flow of participants in the clinical trials.....202  
**Figure 2.** Profile (median and interquartile ranges) of sensor glucose, hypoglycaemia events and glucagon infusion (**A**) as well as insulin infusion and boluses (**B**) during the 4-h postprandial period following the 75g of CHO meal in the clinical trial.....203  
**Figure 3.** Profile (median and interquartile ranges) of sensor glucose, hypoglycaemia events and glucagon infusion (**A**) as well as insulin infusion and boluses (**B**) during the 4-h postprandial period following the 45g of CHO meal in the clinical trial.....204

Article 7

**Figure 1.** Plasma glucose before the hypoglycemia treatment and 60 minutes post-treatment (median and IQR).....241

CHAPITRE 6

**Figure 23.** Exemple de profils glycémiques postprandiaux suivant un repas standard (A), riche en lipides (B), riche en protéines (C) et riche en lipides et en protéines (D)..... 269

# Liste des annexes

<b>Annexe 1</b> Autres contributions académiques et rayonnement.....	i
<u>Article 1</u>	
<b>Supplementary materials</b> - Supplementary data and Questionnaire.....	94
<u>Article 3</u>	
<b>Appendix A</b> Menus and macronutrient composition of study meals.....	156
<u>Article 5</u>	
<b>Appendix 1</b> Menu and meal composition in the clinical trials.....	205
<u>Article 7</u>	
<b>Appendix A</b> Study descriptions.....	242

## Liste des abréviations

A1c	Glycated hemoglobin
ACD	Association Canadienne du Diabète
ADA	American Diabetes Association
AP	Artificial pancreas
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CC	Carbohydrate counting
CHANT-1	Causes d'Hypoglycémies chez les Adultes la Nuit - diabétiques de Type 1
CHO	Carbohydrate
CGMS	Continuous glucose monitoring system
CLASS	Closed-loop assessment study
CLS	Closed-loop system
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
DAFNE	Dose Adjustment for Normal Eating
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DT1	Diabète de type 1
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
FDA	Food and Drug Administration
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HAAF	Hypoglycemia-associated autonomic failure
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	High-density lipoprotein
iAUC	Incremental area under the curve
IQR	Interquartile range
IRCM	Institut de recherches cliniques de Montréal
JDRF	Juvenile Diabetes Research Foundation
LDL	Low-density lipoprotein

M	Men
MDI	Multiple daily injections
MPC	Modèle de contrôle prédictif (model predictive control)
PA	Pancréas artificiel
PADH	Pancréas artificiel à double-hormone
PASH	Pancréas artificiel à simple-hormone
PID	Proportionnel intégral dérivé (Proportional-integral-derivative)
PG	Plasma glucose
PSCI	Perfusion sous-cutanée en continu d'insuline
SCG	Surveillance en continu de la glycémie
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter-2
T1D	Type 1 diabetes
TDD	Total daily dose
U	Unité / Unit
W	Women



*À Olivier, merci!*

*À mes deux petits trésors, Louis et Noah,*

*« Je vous souhaite des rêves à n'en plus finir et l'envie  
furieuse d'en réaliser quelques-uns. »*

*- Jacques Brel*

# Remerciements

Cette thèse représente l'aboutissement de mes travaux de doctorat sous la direction de Dr Rémi Rabasa-Lhoret. Mon expérience au doctorat m'a permis de cheminer sur le plan professionnel et personnel, et de confirmer mon désir de poursuivre ma carrière vers le domaine de la recherche. Mes premiers remerciements vont donc à Dr Rabasa-Lhoret, mon directeur et mentor. Lorsque je repense aux années que j'ai passées dans votre laboratoire, je n'ai que de bons souvenirs! Vous êtes un chercheur d'exception et un mentor extraordinaire. Je vous remercie de tout cœur pour votre confiance, votre soutien et votre écoute.

Je remercie aussi Dr Irene Strychar pour son implication dans plusieurs de mes projets et pour ses précieux conseils, ainsi que les collaborateurs des projets de pancréas artificiel, Dr Ahmad Haidar, Dr Laurent Legault et Dr Martin Ladouceur.

Je me dois également de remercier les Institutions qui ont financé mes projets de recherche (Fonds JA DeSève; Fondation de la recherche sur le diabète juvénile; Instituts de recherche en santé du Canada; Diabète Québec) ainsi que les Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), Diabète Québec, le Centre de Recherche du Diabète de Montréal (CRDM), le Département de Nutrition ainsi que la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal pour les bourses de recherche au doctorat. Je remercie également le Département de Nutrition de l'Université de Montréal et le Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO) pour les bourses de voyage qui m'ont permis d'assister à des congrès internationaux.

Tout le travail réalisé dans le cadre de mon doctorat n'aurait pas été possible sans l'aide des membres exceptionnels de l'équipe du « Rab Lab » : infirmières, aides techniques, nutritionnistes, kinésiologues, techniciennes de laboratoires, adjointes administratives, stagiaires et étudiants qui ont été présents depuis le début ou qui s'y sont joints en cours de route. Un merci particulier à Catherine Leroux, une collègue, mais avant tout une amie incroyable sur qui on peut toujours compter. Un merci particulier également à Virginie Messier sans qui les projets de pancréas artificiel ne seraient certainement pas ce qu'ils sont et

à Katherine Desjardins pour son aide précieuse à plusieurs égards. Je remercie également Andréanne Fortin, Nadine Taleb, Valérie Savard, Amélie Roy-Fleming, Anne-Sophie Brazeau et Mohamed Raef Smaoui pour leurs contributions importantes à mes projets de doctorat, ainsi que tous les autres co-auteurs ayant contribué aux manuscrits présentés dans cette thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous tous.

Merci également à tous mes amis qui m'ont permis de décrocher, de m'amuser, de voyager ou encore de me dépasser pendant ces années au doctorat. Merci Roseline d'être la meilleure des amies et d'être toujours là pour moi.

Tout le travail accompli ces dernières années n'aurait pas été possible sans le soutien et l'amour inconditionnel de ma famille. Mes plus sincères remerciements vont donc à mes parents qui m'ont toujours encouragée à poursuivre mes études et mes passions, et qui n'ont jamais hésité à se « sacrifier » pour passer du temps avec mes garçons, je suis choyée de vous avoir comme parents. À mes frères, Frédéric et Francis, vous êtes des amis précieux, ainsi que des oncles en or et je vous remercie!

Finalement, merci à Olivier, mon conjoint et mon ami, qui me permet de pousser toujours plus loin mes rêves et mes projets. Merci pour ta patience, ton amour et ton support qui m'ont permis de concilier famille et études doctorales. Avec toi, aucun défi n'est insurmontable. Mes petits amours, Louis et Noah, je peux vous dire que durant mon doctorat, vous avez écourté mes nuits, mais ensoleillé mes journées. Avec vous, la vie est belle, simple et remplie d'éclats de rire. Je vous aime de tout cœur.

Sincèrement, merci!

# Chapitre 1 Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique caractérisée par la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas et donc par l'absence de production endogène d'insuline. La pharmacothérapie représente la pierre angulaire du traitement du DT1. Depuis la publication du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) réalisée dans les années 1983 à 1993, l'insulinothérapie intensive visant un profil glycémique le plus près possible de la normale, soit une hémoglobine glyquée (HbA1c ; biomarqueur glycémique moyen des 3 derniers mois)  $\leq 7,0\%$  est recommandée chez la plupart des patients pour réduire le risque de complications chroniques (ex. rétinopathie) associées au diabète (1). Une prise en charge complète est requise pour optimiser le contrôle glycémique. Malgré les avancées majeures dans le traitement des patients atteints de DT1, des défis importants dans la prise en charge quotidienne persistent. Parmi ces défis, on retrouve d'abord les difficultés associées au contrôle glycémique. En effet, une proportion importante de patients avec DT1 présente un mauvais contrôle glycémique (HbA1c moyenne  $> 8,0\%$  et fréquence élevée d'hypoglycémies) (2, 3).

Les excursions glycémiques postprandiales jouent un rôle important dans le contrôle glycémique global (4) et le déterminant majeur de ces excursions glycémiques est le contenu en glucides des repas (5). Les patients doivent donc estimer le contenu en glucides de chacun de leurs repas (calcul des glucides) et ajuster leur dose d'insuline en fonction de cette quantité, selon leur ratio insuline/glucides qui est individualisé pour chaque patient et pour chaque repas. Le calcul des glucides est toutefois une tâche assez complexe pour les patients et une erreur moyenne de 21 % a été observée dans l'estimation du contenu en glucides des repas par les patients (6). Nous pensons que de nouvelles stratégies ou technologies permettant de simplifier le calcul des glucides pourraient simplifier la vie des patients et améliorer leur contrôle glycémique. Toutefois, nous avons peu d'information sur les perceptions des patients en relation avec le calcul des glucides et leurs attentes envers les nouvelles technologies pour simplifier cet aspect de leur traitement.

Dans le cadre de ce projet de doctorat, nous avons donc voulu examiner les habitudes relatives au calcul des glucides et au traitement du diabète chez les patients atteints de DT1 ainsi que leurs perceptions vis-à-vis du calcul des glucides et des nouvelles avenues thérapeutiques (Projet 1 – Q Web Calcul des glucides). Ensuite, on retrouve parmi les avancées technologiques récentes le système en boucle-fermée de délivrance d’insuline et de glucagon ou « pancréas artificiel (PA) » (7). Dans ce système, les doses d’insuline infusées par le système de perfusion sous-cutanée en continu d’insuline (PSCI; pompe à insuline) sont dictées par une recommandation générée par un algorithme et basée sur des lectures de glucose en continu. L’efficacité du PA comparativement à la thérapie classique (pompe à insuline ou injections multiples) a été démontrée dans plusieurs contextes (7). Le potentiel du PA pour simplifier le contrôle glycémique postprandial ainsi que les défis qui persistent sont présentés dans une revue de la littérature (Article 2). Aussi, dans le cadre de mon doctorat, nous avons examiné si le PA pouvait permettre d’amenuiser le calcul des glucides sans dégradation du contrôle glycémique postprandial chez les patients atteints de DT1. Nous avons développé une stratégie de bolus prandial simplifiée basée sur une évaluation semi-quantitative du contenu en glucides (ex. repas régulier = 30 à 60 g de glucides). Nous avons testé cette stratégie simplifiée dans le cadre d’une étude en conditions contrôlées incluant trois repas (Projet 2 – CLASS05), dans une étude en conditions de « vie réelle » pendant une période de 15 heures (Projet 3 – CLASS10) et en contexte de mauvaise classification du bolus prandial (Projet 4 – CLASS-Safety).

D’autre part, l’hypoglycémie est la complication iatrogénique la plus fréquente du DT1 et l’atteinte des cibles glycémiques est associée avec une fréquence deux à trois fois plus élevée d’hypoglycémie sévère (1). Une étude rétrospective observationnelle au Canada a montré une fréquence d’environ deux épisodes d’hypoglycémie légère à modérée par semaine (8,5 épisodes par mois en moyenne) chez les patients traités par insulinothérapie intensive (8). L’adhésion aux recommandations n’a que peu été examinée, mais certaines études suggèrent que les patients tendent à surtraiter leurs épisodes d’hypoglycémie (9-11). Nous avons donc, à partir de données collectées dans une étude transversale, examiné le traitement de l’hypoglycémie chez des patients atteints de DT1 et l’association entre l’adhésion aux recommandations et le profil glycémique ainsi que le profil de risque cardiométabolique (Projet 5 – Analyses secondaires CHANT-1). De plus, les recommandations pour le traitement de l’hypoglycémie se basent sur

des études réalisées dans les années 1980 – début 1990, avant l’arrivée des nouvelles insulines et de la thérapie par pompe à insuline, et avant le DCCT (intensification de l’insulinothérapie). À notre connaissance, l’efficacité du traitement dans les conditions actuelles d’insulinothérapie intensive n’a pas été examinée. Nous avons donc ensuite décidé d’examiner l’effet du traitement de l’hypoglycémie, tel que recommandé dans les lignes directrices, sur la glycémie plasmatique post-traitement chez des patients atteints de DT1 traités par pompe à insuline et d’explorer les facteurs associés avec l’efficacité du traitement (Projet 6 – Analyses secondaires d’études de PA).

En résumé, l’objectif général de ce projet de doctorat vise à identifier des avenues pour l’optimisation du contrôle glycémique des patients atteints de DT1. Ce projet de doctorat se divise en deux volets : 1) examiner si le PA peut permettre d’amenuiser le fardeau du calcul des glucides sans dégradation du contrôle glycémique postprandial et 2) examiner l’adhésion aux recommandations pour le traitement de l’hypoglycémie et l’efficacité de ce traitement chez des patients atteints de DT1. Tout d’abord, la problématique sera discutée plus amplement dans le Chapitre 2, divisé en cinq sections : 1) le diabète de type 1, 2) le contrôle glycémique, 3) le calcul des glucides, 4) le pancréas artificiel et 5) l’hypoglycémie. Les objectifs et les hypothèses suivront au Chapitre 3 et un sommaire de la méthodologie des différentes études sera présenté au Chapitre 4. Le Chapitre 5 regroupe ensuite les sept manuscrits inclus dans la présente thèse, ainsi qu’un sommaire des résultats et la contribution des auteurs, suivi de la discussion au Chapitre 6, de la conclusion au Chapitre 7 et de la bibliographie.

## Chapitre 2 Problématique

### 1. Le diabète de type 1

Depuis la première utilisation thérapeutique de l'insuline en 1921, le DT1 est passé d'une maladie fatale à une maladie chronique requérant une thérapie insulinaire à vie. Le DCCT a ensuite permis de démontrer l'importance d'un bon contrôle glycémique pour réduire le risque des complications associées au diabète (1). Actuellement, la prise en charge du DT1 se fait par une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé et a pour objectifs, entre autres, l'éducation thérapeutique, la gestion de l'insulinothérapie, le contrôle glycémique, la planification des repas et le calcul des glucides, ainsi que le dépistage et le suivi de complications associées au diabète (4, 12-15).

#### *1.1 Pathophysiologie*

Le DT1 est une maladie chronique qui se caractérise par une destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas survenant sur un terrain génétique de susceptibilité et associée à des manifestations immunologiques (16). Plus spécifiquement, le DT1 résulte d'une activation des lymphocytes T autoréactifs menant à une réponse inflammatoire des îlots ainsi qu'à une réponse humorale (lymphocytes B) menant à une production d'anticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  (16). Les anticorps IAA spécifiques à l'insuline, GDA/GAA et IA-2AA sont associés à l'apparition du DT1 (17) et peuvent devancer les manifestations cliniques de ce dernier de plusieurs années ou décennies (18). Certains gènes de susceptibilité au DT1 ont été identifiés. Le locus HLA confère environ 50 % de la susceptibilité génétique alors que les gènes VNTR-INS et CTLA-4 en confèrent environ 15 % (16). Certains facteurs déclenchants potentiels de cette réaction immunitaire ont été proposés; l'infection virale (ex. entérovirus, virus Coxsackie, rubéole) (19), les toxines environnementales (ex. les nitrosamines) (20) et certains facteurs alimentaires (ex. exposition précoce aux protéines laitières, aux céréales ou au gluten) (21-24).

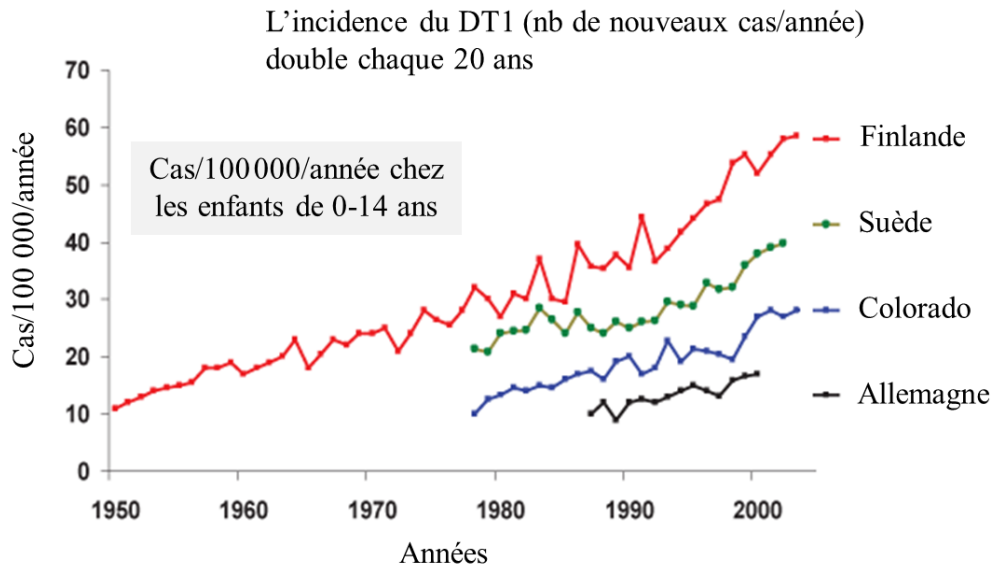
Cependant, même si le rôle des facteurs environnementaux est très probable, aucun n'a été démontré avec certitude.

D'un point de vue clinique, le DT1 se manifeste généralement par une hyperglycémie franche (fatigue et somnolence, une augmentation du volume et de la fréquence des urines, une soif intense, une faim exagérée, une perte de poids) et il est parfois accompagné d'une acidocétose (risque de coma et de décès). Dès qu'un DT1 est suspecté, un diagnostic rapide doit être réalisé et une prise en charge clinique doit être initiée (25).

## 1.2 *Épidémiologie du diabète de type 1*

Au Canada, on estime que près de 2,4 millions de personnes sont atteintes de diabète. Le DT1 représente environ 5 à 10 % des cas de diabète et touche environ 1 Canadien sur 400, soit 0,25 % de la population (26). La prévalence du DT1 varie considérablement selon les régions. Par exemple, au Canada, on observe une prévalence particulièrement élevée dans les régions du Labrador et de Terre-Neuve (27). L'incidence du DT1 semble augmenter à travers les années et elle varie selon l'âge et l'ethnie ou la région géographique. Un effet saisonnier dans l'incidence du DT1, associé à la région géographique, a également été observé (28). L'incidence du DT1 est particulièrement élevée chez les jeunes, et un pic d'incidence entre 10 et 14 ans a été observé (29, 30). Quant à la région géographique, la Chine présente la plus faible incidence de DT1 (0,57/100000 habitants) alors que la Finlande présente l'incidence la plus élevée (48-49/100000 habitants) (16). Au Québec, l'incidence de DT1 chez les enfants de < 18 ans était de 15/100000 entre les années 1989 et 2000 (31). Les données des études épidémiologiques ont démontré qu'au cours des trois dernières décennies, l'incidence de DT1 à travers le monde avait augmenté de 2 à 5 % annuellement (32). Selon l'organisme *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF), une telle augmentation indique que l'incidence de DT1 double tous les 20 ans à travers le monde (Figure 1) (33).





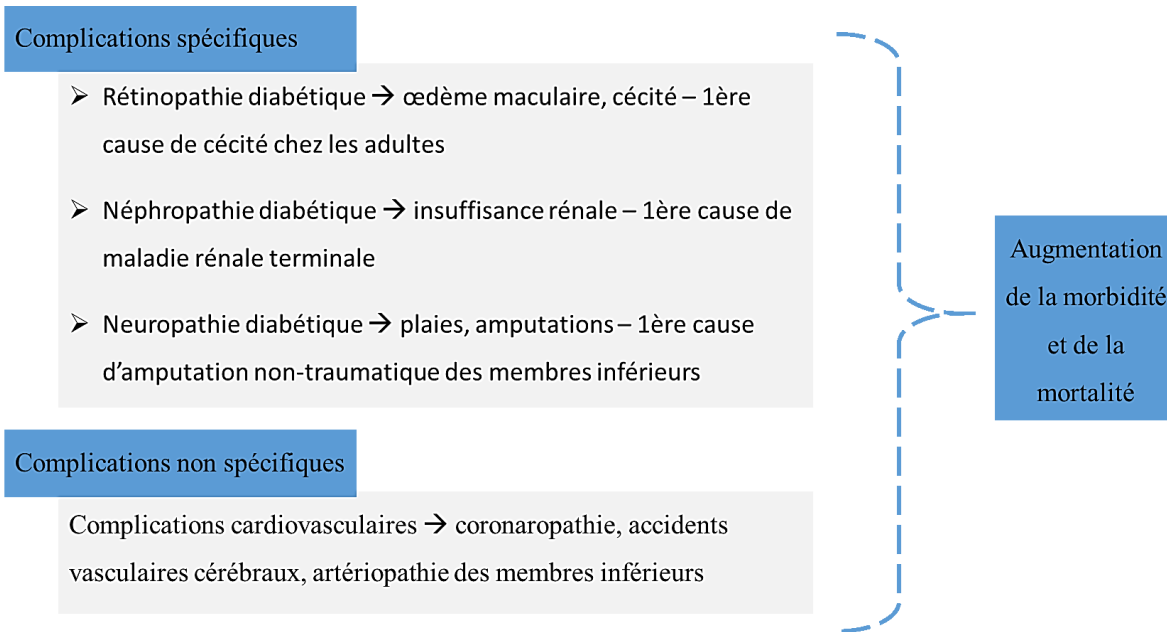
**Figure 1.** Progression de l'incidence du diabète de type 1 (Source : JDRF (33))

### 1.3 Complications associées au DT1

Les complications associées au DT1 se divisent en deux catégories : 1) aiguës (hypoglycémie et hyperglycémie) et 2) chroniques (microvasculaires et macrovasculaires). Les complications aiguës sont dites iatrogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont généralement associées à un usage inadéquat de la pharmacothérapie.

L'hypoglycémie (glycémie < 4,0 mmol/L) peut mener à des symptômes légers (symptômes autonomes; tremblements, faim, anxiété, etc.), modérés (symptômes autonomes et neuroglycopéniques; confusion, faiblesse, vision floue, etc.) ou sévères (nécessitant l'assistance d'une tierce personne; convulsions et perte de conscience) (16). L'hypoglycémie sera discutée plus amplement au Chapitre 2 - Section 5. L'hyperglycémie (glycémie > 11,0 mmol/L), quant à elle, peut mener à un état d'acidocétose diabétique pouvant avoir des conséquences graves, particulièrement chez l'enfant (risque d'œdème cérébral) et peut même, dans de graves cas, mener au décès

Les complications spécifiques et non spécifiques liées au diabète sont présentées dans la Figure 2. Parmi les complications spécifiques (microvasculaires), on retrouve la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie pouvant mener respectivement à un risque accru de cécité, d'insuffisance rénale et d'amputations des membres inférieurs (34-37). La rétinopathie serait présente chez une forte proportion d'adultes atteints de DT1. Les résultats du *German Diabetes Documentation System*, une étude prospective nationale menée en Allemagne, a montré que 27,4 % des patients atteints de DT1 (âge moyen 31,1 ans; durée moyenne du diabète 14,5 ans) présentaient une rétinopathie (19,4 % légère à modérée et 8,0 % sévère), et cette proportion augmentait à 84,1 % (33,9 % légère à modérée et 50,2 % sévère) après une durée médiane de diabète de 40 ans (38). Les résultats de l'étude EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*; suivi observationnel du DCCT), au suivi de quatre ans (durée moyenne du diabète ~ 16 ans), ont montré que 43 % des patients présentaient une rétinopathie, 10 % des patients présentaient une microalbuminurie et < 2 % présentaient une insuffisance rénale (39). Toujours dans l'étude EDIC, après 13 - 14 ans de suivi (durée moyenne du diabète ~ 25 ans), près de 55 % des patients présentaient une neuropathie diabétique (40). Au niveau des complications non spécifiques (macrovasculaires), on retrouve un risque accru de maladies vasculaires coronariennes, périphériques et cérébrales (37). Les patients avec DT1 présentent un risque de maladie cardiovasculaire dix fois plus élevé que la population sans DT1 appariée pour l'âge et les événements cardiovasculaires demeurent la cause principale de mortalité dans cette population (41). Le risque de mortalité associé au DT1 augmente avec la valeur moyenne de l'HbA1c, particulièrement chez les patients avec une HbA1c > 9,0 % (42). Sur une période de suivi d'environ 30 ans, 12,8 % des patients initialement inclus dans le DCCT ont présenté au moins un événement cardiovasculaire (43). Pour limiter la progression ou l'apparition de ces complications, les patients atteints de DT1 sont traités par insulinothérapie et pour la majorité des patients, l'insulinothérapie intensive représente le traitement de choix (15).

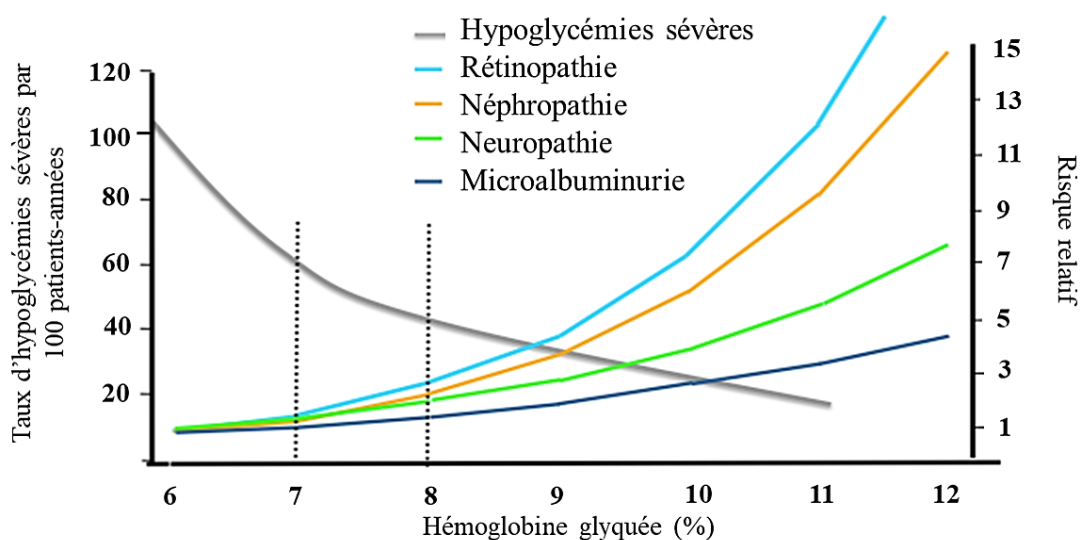


**Figure 2.** Complications associées au diabète (Source: Rémi Rabasa-Lhoret, Cours NUT6027)

#### 1.4 *Insulinothérapie intensive*

Le DCCT marque un point tournant dans la prise en charge des patients atteints de DT1. Cette étude réalisée entre 1983 et 1993 a permis d’établir que l’insulinothérapie intensive visant une glycémie le plus près possible de la normale ( $HbA1c < 7,0\%$ ) permettait de réduire considérablement (de 30 à 80 % environ) le risque d’apparition ou de progression des complications associées au diabète (Figure 3) (1). Le DCCT est une étude d’intervention prospective, randomisée, multicentrique qui regroupait 1441 patients avec DT1. Ces derniers ont été assignés à l’un des deux groupes de traitement : 1) traitement conventionnel; une à deux injections d’insuline par jour, avec l’objectif de limiter les hyperglycémies et les hypoglycémies, et un suivi aux 4 mois, ou 2) traitement intensif; trois à quatre injections par jour, avec l’objectif de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale (4 - 7 mmol/L à jeun et  $< 10$  mmol/L en postprandial), et un suivi mensuel avec un programme d’éducation complet (autosurveillance glycémique, diète, exercice, etc.). L’étude, d’une durée de 9 ans, a démontré qu’en maintenant une  $HbA1c$  d’environ 7 % (vs. 9 % dans le groupe conventionnel), les patients du groupe intensif ont réduit leur risque de survenue de la rétinopathie de 76 %, de néphropathie de 34 à 57 % et de neuropathie de 60 % (Figure 3). Dans l’étude observationnelle qui a suivi pour

examiner les effets à long terme du DCCT (étude EDIC), le risque d'événements cardiovasculaires diminuait de près de 50 % avec l'insulinothérapie intensive (44). En contrepartie, un contrôle glycémique plus serré était associé à une prise de poids et une augmentation du risque d'hypoglycémie, incluant une hausse de 2 à 3 fois du risque d'hypoglycémie sévère (1). Ces inconvénients se retrouvent toutefois à être surpassés par les bénéfices apportés par l'insulinothérapie intensive. Le traitement par insulinothérapie intensive est donc le traitement de choix pour la majorité des patients avec DT1 afin de limiter le risque de complications associées au diabète.



**Figure 3.** Relation entre le contrôle glycémique (valeur d'HbA1c), le risque de complications microvasculaires et la fréquence de l'hypoglycémie sévère dans le DCCT (Adapté de : The DCCT Research Group. 1993 (1))

La pharmacothérapie représente la pierre angulaire du traitement du DT1. Les insulines utilisées au Canada sont des insulines humaines recombinantes ou analogues (15). Les différentes préparations d'insuline sont généralement classées selon leur durée et leur délai d'action ainsi que leur pic d'activité maximale (Tableau I). Les insulines analogues rapides ou lentes sont associées à un risque plus faible d'hypoglycémies en raison de leur profil pharmacocinétique plus favorable que celle des insulines régulières (15). L'administration sur une base quotidienne de l'insuline peut se faire selon deux modes : 1) par injections multiples avec un stylo injecteur ou une seringue (MDI; *Multiple daily injections*) ou 2) par un système de perfusion sous-cutanée

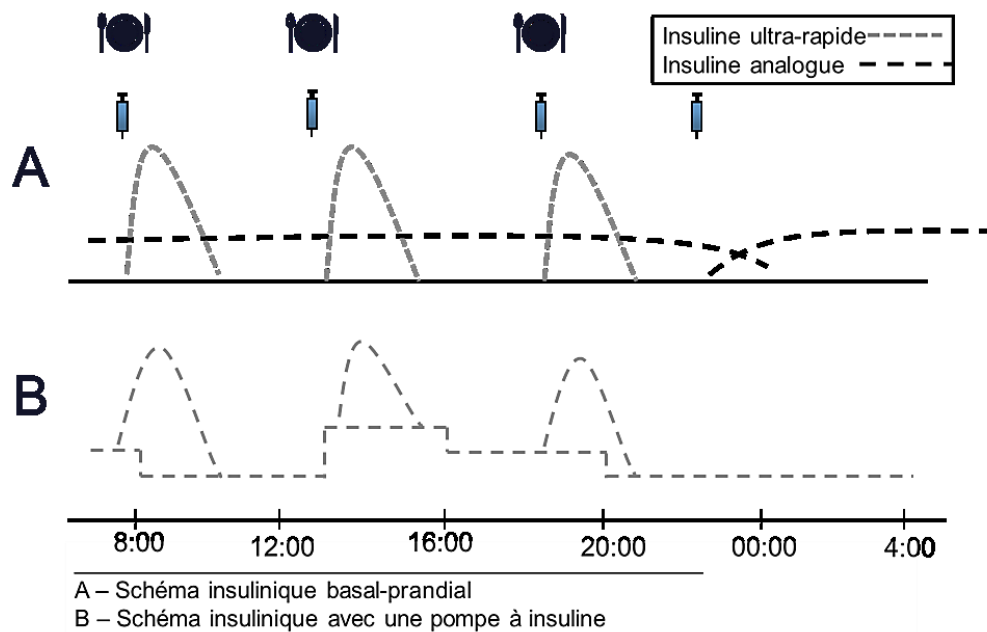
continue d'insuline (PSCI) communément appelé pompe à insuline. Le choix de la méthode dépend de facteurs tels que l'âge, la durée du diabète, les objectifs thérapeutiques, le mode de vie, l'état général de santé, le niveau de motivation, le statut socio-économique (ex. assurances, accès à un programme de gratuité), etc. Dans un traitement par injections multiples, les patients s'injectent, une à deux fois par jour, de l'insuline à action prolongée telles que Detemir ou Glargine qui permettent un débit basal d'insuline relativement stable sur une période de 24 heures, et ils s'injectent, à chaque repas et collation plus substantielle, une insuline à action rapide dont l'action débute en 4 à 20 minutes pour une durée totale de 3 à 5 heures (Tableau 1).

**Tableau I.** Types d'insulines principalement utilisées au Canada (Adapté de : Canadian Diabetes Association. 2013 (15))

Type d'insuline	Début de l'action	Pic d'action	Durée de l'action	Moment de l'injection
<b>Insuline analogue à action rapide</b>				<b>Avant le repas</b>
<b>Apidra<sup>MD</sup> (Glulisine)</b>	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heures	3 à 5 heures	0 à 15 minutes
<b>Humalog<sup>MD</sup> (Lispro)</b>	10 à 15 minutes	1 à 2 heures	3,5 à 4,75 heures	0 à 15 minutes
<b>NovoRapid<sup>MD</sup> (Asparte)</b>	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heures	3 à 5 heures	0 à 10 minutes
<b>Fiasp<sup>MD</sup> (Asparte rapide)</b>	4 minutes	1 à 2 heures	3 à 4 heures	0 à 2 minutes
<b>Insuline à courte durée d'action (Régulière)</b>				
<b>Humulin<sup>MD</sup> R</b>				Environ 30 minutes avant le repas
<b>Novolin<sup>MD</sup> ge Toronto</b>	30 minutes	2 à 3 heures	6,5 heures	
<b>Insuline à action intermédiaire</b>				
<b>Humulin<sup>MD</sup> N</b>				Le matin et/ou le soir
<b>Novolin<sup>MD</sup> ge NPH</b>	1 à 3 heures	5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures	
<b>Insuline analogue à action prolongée</b>				
<b>Lantus<sup>MD</sup> (glargine)</b>	1,5 heures	- *	Jusqu'à 24 heures	
<b>Levemir<sup>MD</sup> (détémir)</b>	1,5 heures	- *	16 - 24 heures	Le matin et/ou le soir
<b>Toujeo<sup>MD</sup> (glargine-300 U/ml)</b>	Jusqu'à 6 heures	-	Jusqu'à 30 heures	

\*pic d'action modeste possible vers 6 à 8 heures suivant l'injection

Dans le cadre de la thérapie par pompe à insuline, une insuline analogue à action rapide est infusée en continu selon divers débits, individualisés par patient et par période de la journée. Cette même insuline est injectée, en plus grande quantité, sous forme de bolus aux repas (45). Pour les deux stratégies, le bolus d'insuline à action rapide injecté aux repas dépend de la quantité de glucides contenus dans ce repas (calcul des glucides : Chapitre 2 - Section 3). Tel qu'illustré par la Figure 4, la thérapie par pompe à insuline permet une infusion d'insuline qui se rapproche davantage d'une infusion normale d'un point de vue physiologique comparativement aux injections multiples. La thérapie par pompe à insuline permet souvent un meilleur contrôle glycémique (réduction modeste de l'HbA1c), mais surtout, plus de flexibilité, moins d'hypoglycémies sévères, et une amélioration de la qualité de vie comparativement aux injections multiples (46).



**Figure 4.** Exemples de schémas d'insulinothérapie par injections multiples et par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (Source : Rémi Rabasa-Lhoret, cours NUT6027)

## 2. Le contrôle glycémique

### 2.1 Cibles glycémiques

Chez les sujets sains, les taux de glucose plasmatiques varient très peu au cours d'une journée, avec des valeurs à jeun entre 4,0 et 6,0 mmol/L, et avec des glycémies postprandiales ne dépassant généralement pas 8,0 mmol/L (47). Chez les patients atteints de DT1, l'objectif de l'insulinothérapie intensive est de contrôler la glycémie, tant à jeun qu'en situation postprandiale (Tableau II), tout en réduisant le risque d'hypoglycémie. L'HbA1c est le biomarqueur le plus utilisé pour mesurer le contrôle glycémique moyen des 3 derniers mois. Chez les enfants, l'HbA1c visée est de < 8,0 % (< 6 ans) ou < 7,5 % (6 - 12 ans) (4). Pour les adolescents et les adultes, une HbA1c < 7,0 % est visée, tout en considérant le risque d'hypoglycémie (4). Une cible d'HbA1c plus élevée (7,1 à 8,5 %) sera envisagée si l'espérance de vie est limitée, que le patient présente une dépendance fonctionnelle, un antécédent d'hypoglycémie sévère récurrente ou une absence de perception de l'hypoglycémie, des maladies concomitantes multiples, une maladie coronarienne, une longue durée de diabète et une difficulté à atteindre un meilleur contrôle malgré un traitement intensifié.

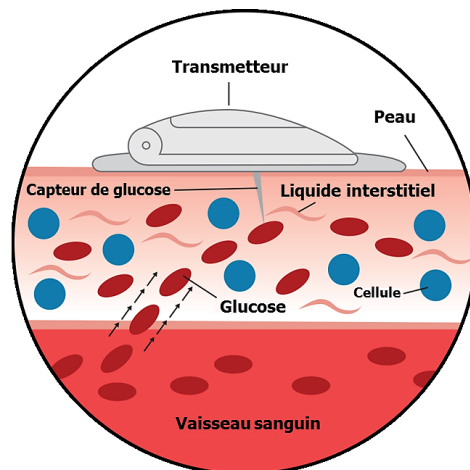
**Tableau II.** Cibles glycémiques (Source : Canadian Diabetes Association. 2013 (4))

Mesure	Cibles	
	Adultes	Enfants
<b>Hémoglobine glyquée (HbA1c)</b>	≤ 7 %	< 6ans : ≤ 8 % 6 à 12 ans : ≤ 7,5 %
<b>Glycémie à jeun</b>	4,0 à 7,0 mmol/L	4,0 à 7,0 mmol/L
<b>2 heures postprandial</b>	≤ 10 mmol/L ≤ 8 mmol/L si les cibles d'HbA1c ne sont pas atteintes	≤ 10 mmol/L

## 2.2 Autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique est également une composante essentielle de l'insulinothérapie intensive afin que le patient puisse vérifier si ses glycémies se situent dans les cibles. Les glycémies capillaires mesurées à l'aide d'un glucomètre sont généralement assez précises, mais nécessitent de fréquentes piqûres, ce qui peut être gênant pour les patients. Il est recommandé aux patients traités à l'insuline de mesurer leur glycémie capillaire au moins trois fois par jour. Cette fréquence de mesure a été associée à une réduction de l'HbA1c de 1,0 % dans une étude d'observation (48) et les données du registre *T1D Exchange Clinic*, incluant des données chez 20555 patients de 2 à 75 ans (11641 enfants et adolescents; 8914 adultes) recrutés entre 2010 et 2012, ont démontré une relation inverse significative entre le nombre quotidien de glycémies capillaires et l'HbA1c (49). Dans cette étude, les patients rapportaient une fréquence de  $5,5 \pm 2,5$  mesures de glycémies capillaires par jour. Toutefois, en n'utilisant que les glycémies capillaires pour examiner le contrôle glycémique, il est reconnu que le patient n'obtiendra qu'un profil partiel ne reflétant possiblement pas les fluctuations glycémiques journalières (50).

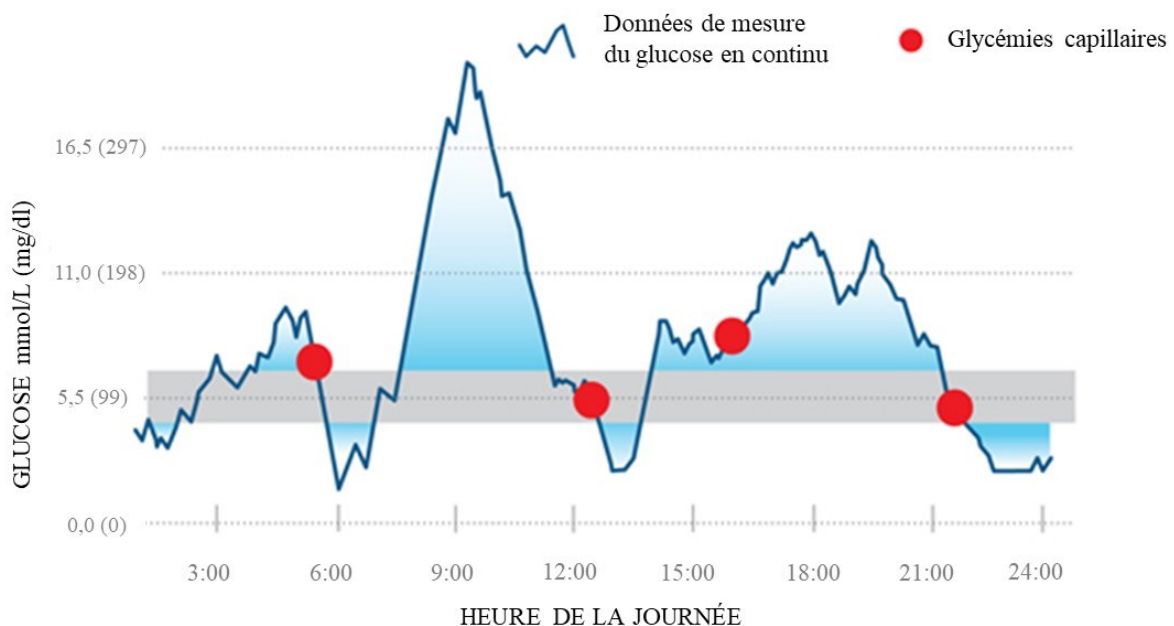
Les systèmes de surveillance en continu du glucose (SCG) ont fait leur apparition sur le marché au cours des années 2000 et ils sont composés d'un capteur sous-cutané (Figure 5) auquel est fixé un transmetteur qui envoie les données en temps réel à un récepteur intégré ou non dans une pompe à insuline (50).



**Figure 5.** Représentation du capteur de glucose en continu (Source : Glucovation (51))



Ces systèmes de SCG permettent d'examiner la glycémie dans le liquide interstitiel en temps réel en continu (toutes les 5 minutes), jour et nuit, et de connaître les tendances de glycémie. Ils permettent donc d'observer le profil glycémique plus détaillé. La Figure 6 montre un exemple de profil glycémique au cours d'une journée obtenu avec la SCG. En présence de glycémies capillaires seulement, on pourrait penser que ce patient présente un bon contrôle glycémique alors que les données de SCG montrent, entre autres, une importante période d'hyperglycémie le matin ainsi que 3 périodes en hypoglycémie. L'utilité des systèmes de SCG a été démontrée dans plusieurs études pour réduire la fréquence des hypoglycémies (52) et améliorer le contrôle glycémique tant chez l'adulte que chez les enfants, plus particulièrement lorsque le système est utilisé 6 ou 7 jours par semaine (53, 54). Ces bénéfices seraient présents autant chez les patients traités par injections multiples que par pompe à insuline (55). Malgré les bénéfices rapportés, moins de 10 % des patients atteints de DT1 utilisent les appareils de SCG et leur usage est particulièrement faible chez la population pédiatrique (56). Parmi les raisons expliquant ce faible taux d'utilisation on retrouvait, entre autres, la fréquence trop élevée d'alarmes, les coûts et les difficultés d'interprétation des données (56, 57).

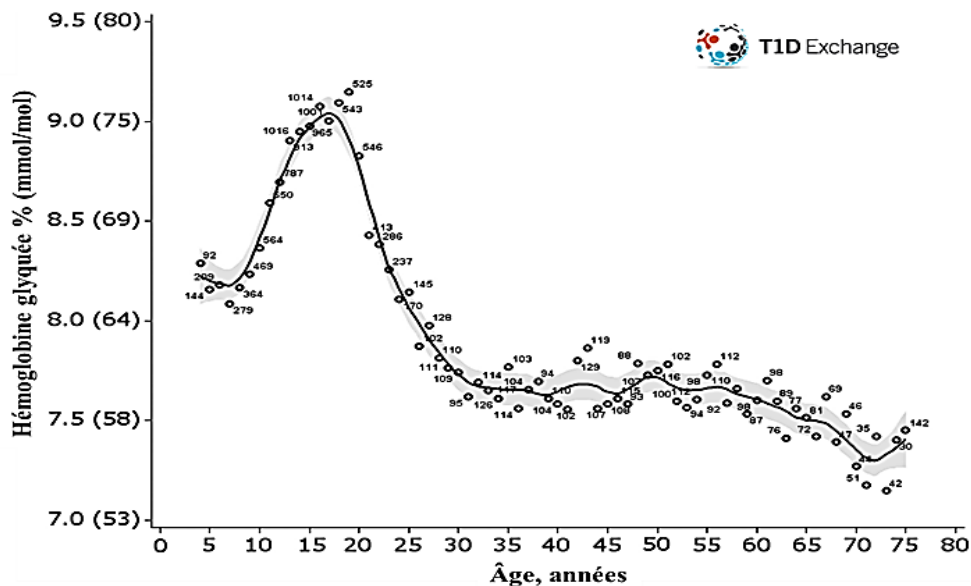


**Figure 6.** Profil glycémique journalier avec un système de surveillance en continu du glucose (SCG). (Source : Medtronic (58))

Les pompes à insuline combinées avec la SCG ont également permis de mettre au point un système avec une fonction de suspension automatique en cas d'hypoglycémie. Cette pompe suspend l'infusion d'insuline pour une période maximale de deux heures lorsque le seuil d'hypoglycémie établi est atteint (établi entre 3,9 à 5,0 mmol/L par le patient en collaboration avec l'équipe de soins). Dans une étude d'une durée de trois mois utilisant la suspension automatisée durant la nuit, une réduction du temps passé en hypoglycémie nocturne a été observée, sans impact défavorable sur les niveaux d'HbA1c (59). Une seconde étude utilisant ce système de suspension automatisée durant six mois (jour et nuit) a montré une réduction considérable de la fréquence d'hypoglycémies modérées ainsi que sévères à 3 mois et à 6 mois, sans changement dans les niveaux d'HbA1c (60). Le système de SCG est également une composante principale du PA qui sera décrit en détail au Chapitre 2 - Section 4.

### **2.3 Défis relatifs à l'adhésion au traitement**

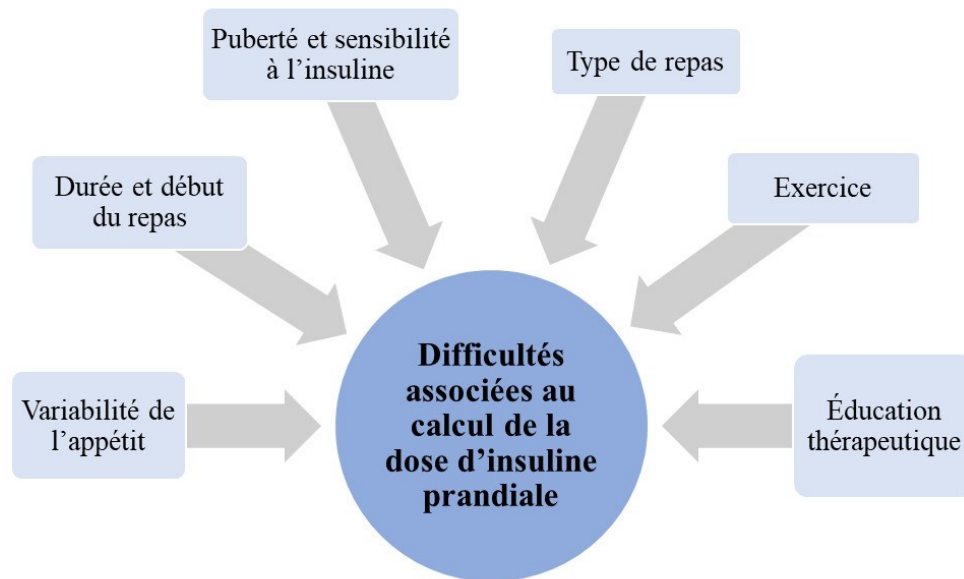
Malgré les avancées majeures dans le traitement du diabète, une part importante des patients atteints de DT1 présente un mauvais contrôle glycémique (HbA1c moyenne > 8,0 %) et une fréquence élevée d'hypoglycémies (2, 3). L'hypoglycémie demeure la complication la plus fréquente du DT1 et elle représente la barrière principale à l'optimisation du contrôle glycémique (3). L'hypoglycémie sera présentée en détail à la Section 5 du Chapitre 2. Les données du *T1D Exchange Registry* (2013 - 2014) montrent une hémoglobine glyquée moyenne se situant à 8,4 % lors du suivi le plus récent de leur cohorte (57). L'analyse en fonction de l'âge révèle un niveau d'HbA1c plus élevé lors de l'adolescence et chez les jeunes adultes (9,2 % à 19 ans) et qui redescend graduellement à travers les groupes d'âge pour atteindre un plateau entre 7,5 et 7,8 % chez les adultes (Figure 7). Une légère baisse est enfin observée chez les patients âgés de plus de 65 ans.



**Figure 7.** Hémoglobine glyquée moyenne selon l'âge aux États-Unis selon les données du groupe *T1D Exchange Registry* (Adapté de : Miller et coll. 2015 (57))

Le contrôle glycémique postprandial est une composante essentielle du traitement pour laquelle de nombreux défis persistent. Les excursions glycémiques postprandiales sont un déterminant majeur du contrôle glycémique global et elles peuvent donc contribuer au risque de complications spécifiques au diabète (61). Chez les individus dont le métabolisme du glucose n'est pas altéré, les valeurs de glucose plasmatique reviennent au niveau préprandial en 2 à 3 heures (47). Chez les patients avec DT1, une glycémie 2h-postprandiale < 10,0 mmol/L est visée (4). Suite à l'ingestion d'aliments contenant des glucides, la glycémie va commencer à augmenter après environ 10 minutes (47). Le pic glycémique est observé environ 60 minutes après le début du repas et dépend de la composition du repas (quantité et types de glucides) (47). D'autres facteurs peuvent affecter la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose comme la vidange gastrique, l'activité physique, le stress, la croissance et les fluctuations hormonales (puberté, cycle menstruel, grossesse, ménopause) (13, 62, 63). Le contenu en glucides du repas consommé demeure toutefois le déterminant majeur de l'excursion glycémique postprandiale (5) et conséquemment, la dose d'insuline prandiale est donnée selon le contenu en glucides du repas (calcul des glucides : Chapitre 2 - Section 3).

De plus, la population pédiatrique présente des défis spécifiques pour l'optimisation du contrôle glycémique tels que; un apport alimentaire et des pratiques d'activité physique moins prévisibles ou reproductibles, l'impact de la puberté sur la sensibilité à l'insuline et une adhésion au traitement variable. Ces facteurs entraînent une discordance plus fréquente dans les doses d'insuline injectées et les besoins réels. Entre autres, les repas constituent une situation particulièrement difficile pour les parents d'enfants atteints de DT1 puisque la durée du repas et la quantité des glucides réellement ingérés sont difficiles à prévoir (Figure 8).



**Figure 8.** Exemples de difficultés associées au calcul de la dose d'insuline prandiale dans la population pédiatrique

Chez les adultes, même si la planification des repas est généralement plus facile, les éléments identifiés ci-dessus jouent aussi un rôle. Par exemple la réalisation d'un exercice dans la phase postprandiale doit être accompagnée d'une réduction de la dose d'insuline de façon proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'exercice (64).

### **3. Le calcul des glucides**

Malgré leur effet sur l'élévation de la glycémie postprandiale, il est important pour les patients atteints de DT1 de ne pas éliminer ou limiter les glucides dans leur alimentation. La

quantité minimale de glucides recommandée est de 130 g par jour pour assurer un apport adéquat de glucose au cerveau (13). L'apport énergétique provenant des glucides devrait représenter 45 à 60 % de l'apport énergétique total (13). Dans la pratique, ceci se traduit en une recommandation aux adultes avec DT1 de consommer entre 45 et 75 g de glucides par repas. Les besoins varient d'un individu à l'autre et sont plus élevés chez les gens actifs et les adolescents, par exemple. Une bonne répartition des glucides dans la journée, jumelée à une dose d'insuline adéquate, en effectuant un calcul précis des glucides consommés, est préférable à la restriction de l'apport en glucides.

### **3.1 Définition**

Le calcul des glucides est une technique enseignée aux patients permettant de déterminer la dose d'insuline à action rapide à s'administrer aux repas. Cette technique est connue depuis de nombreuses années et elle était déjà utilisée comme l'un des outils d'éducation dans le DCCT dans les années 1980 (1, 65). Avec le développement des insulines analogues à action rapide, des lecteurs de glycémie capillaire ainsi que de l'utilisation accrue des pompes à insuline, le rôle du calcul des glucides dans le traitement du DT1 a pris de l'importance. L'Association canadienne du diabète (ACD, depuis peu renommée *Diabetes Canada*) recommande actuellement aux patients atteints de diabète traités par insulinothérapie intensive avec un schéma basal-prandial d'ajuster leurs doses d'insuline prandiale au contenu en glucides de leur repas (13).

Dans les établissements de santé québécois, le calcul des glucides est généralement enseigné selon l'une des deux approches suivantes : le calcul des glucides simplifié (système d'échanges de Diabète Québec) (66) ou le calcul des glucides avancé (67). Dans les deux cas, les patients ont besoin de connaître : quels aliments contiennent des glucides, quels sont les types de glucides et leur impact sur la glycémie, comment évaluer (en grammes) la teneur en glucides de l'aliment consommé, et comment additionner tous les glucides inclus dans leur repas. Le calcul des glucides sera généralement enseigné dès l'initiation de l'insulinothérapie et révisé au besoin. Le choix du type de calcul des glucides (simplifié ou avancé) dépend, par exemple, de l'âge du patient, de son degré de compréhension, du contrôle glycémique recherché et des ressources professionnelles disponibles au moment du diagnostic.

Dans le calcul simplifié, les aliments sont divisés par groupe et en portions qui représentent un « échange ». Selon le Guide d'alimentation pour la personne diabétique de Diabète Québec, un échange représente 15 g de glucides pour les fruits, les féculents et les autres aliments, 5 g pour les légumes, 12 à 15 g pour les produits laitiers et 0 g pour les viandes et substituts ainsi que pour les matières grasses. Cette approche basée sur les échanges est prévue pour être utilisée conjointement avec un plan d'alimentation quotidien personnalisé pour lequel le nombre et le type d'échanges à chaque repas sont prédéterminés. Ce type de plan est relativement simple et tient compte des besoins individuels. Il permet un peu de flexibilité avec la possibilité de choisir les aliments au sein du même groupe ou en substituant un échange d'un groupe par un autre à teneur équivalente en glucides. Il offre toutefois moins de latitude que le calcul des glucides avancé pour lequel la dose d'insuline à administrer est déterminée selon le contenu exact en glucides du repas et du ratio insuline/glucides propre au patient, généralement exprimé en unité (U) d'insuline par 10 g de glucides. Par exemple, un patient avec un ratio de 1U/10 g s'injectera 5 U d'insuline pour un repas de 50 g de glucides. Pour un patient utilisant des injections multiples, le ratio insuline/glucides sera initialement défini selon la règle de 500 : on divise 500 par la dose totale quotidienne d'insuline et on obtient le nombre de grammes de glucides couverts par une unité d'insuline (45, 68). Ce ratio sera ensuite ajusté par repas ou par période de la journée et il sera optimisé au besoin. Un facteur de sensibilité à l'insuline permet également de calculer la dose additionnelle d'insuline nécessaire en cas d'hyperglycémie (45, 68). Bien que relativement simples, les notions que les patients doivent connaître et maîtriser pour effectuer un calcul des glucides précis sont nombreuses et certaines aptitudes mathématiques sont requises.

L'utilisation du calcul des glucides avancé permet une flexibilité beaucoup plus importante tant pour la taille que pour la fréquence et l'horaire des repas (69, 70), contrairement à l'utilisation de consignes fixes (ex. consommer 50 g de glucides au repas du midi). Traditionnellement, les patients devaient s'assurer que leur alimentation concorde avec le moment du pic d'action et la durée d'action des insulines (ex. NPH ou Toronto). Bradley et coll. ont démontré que le traitement du diabète avait un impact négatif sur la qualité de vie des patients et que le facteur ayant la plus grande influence négative sur la qualité de vie était les restrictions alimentaires (71). Une méthode de planification des repas permettant de retrouver une « liberté alimentaire »

aurait donc le potentiel d'améliorer la qualité de vie des patients. L'étude DAFNE (*Dose Adjustment for Normal Eating*) a examiné l'impact sur le contrôle glycémique et la qualité de vie d'un programme d'enseignement d'insulinothérapie intensive axé sur la flexibilité alimentaire chez des patients atteints de DT1 (n = 169) (69). Ils ont démontré que le programme DAFNE améliorait l'HbA1c de 1,0 % après 6 mois, augmentait significativement la satisfaction à l'égard du traitement ainsi que la qualité de vie, sans impact négatif sur la fréquence d'hypoglycémies ou les facteurs de risque cardiovasculaires (69).

Les bénéfices de l'enseignement du calcul des glucides au niveau du contrôle glycémique ont également été démontrés dans plusieurs études (Tableau III). Selon une méta-analyse récente, le calcul des glucides est associé à une réduction modeste de l'HbA1c de 0,35 % (p = 0,023) et n'est pas associé à la fréquence des hypoglycémies, aux doses d'insuline quotidienne et à l'indice de masse corporelle (72). L'effet du calcul des glucides semble plus marqué chez les adultes que chez les enfants (72) et il ne semble pas y avoir une méthode supérieure de calcul des glucides (simplifiée ou avancée) quant aux bénéfices sur le contrôle glycémique (73, 74). De plus, ces bénéfices seraient maintenus à long terme. Une étude de suivi observationnel de l'étude DAFNE a démontré que, quatre ans post-intervention, les bénéfices sur le contrôle glycémique étaient maintenus en partie, tandis que les bénéfices relatifs à la qualité de vie et à la satisfaction de traitement étaient préservés (75).

Par ailleurs, une étude réalisée aux États-Unis auprès de parents d'enfants atteints de DT1 a démontré qu'améliorer la précision du calcul des glucides pouvait améliorer le contrôle de la glycémie (76), mais que cet enseignement axé sur les glucides pouvait avoir un impact négatif sur la qualité alimentaire des enfants et sur les croyances en regard d'une alimentation saine (77). En effet, les parents avaient tendance à choisir des aliments transformés pour avoir accès au tableau de valeur nutritive ou encore à limiter les aliments qui contiennent des glucides comme les fruits et les produits céréaliers (77). Bref, le calcul des glucides en contexte d'insulinothérapie selon un schéma basal-prandial peut améliorer la qualité de vie et améliorer de façon modeste le contrôle glycémique, mais une prise en charge nutritionnelle est nécessaire pour éviter qu'il ne soit fait au détriment de la qualité globale de l'alimentation.

**Tableau III.** Sommaire des études ayant évalué l'impact du calcul des glucides sur le contrôle glycémique (Adapté de : Fu et coll. 2016 (72))

Étude (année)	Pays	Population (n)	Durée	Groupe contrôle	Contrôle glycémique	Autres variables
<b>Gilbertson et coll. (78) (2001)</b>	Australie	Enfants (n = 104)	12 mois	Diète à faible indice glycémique	↔ vs. ↓ 0,3 % (p = 0,05)	Doses d'insuline, composition de la diète et fréquence des hypoglycémies ↔
<b>Kalergis et coll. (74) (2000)</b>	Canada	Adultes (n = 21)	3,5 mois	Plan alimentaire avec échanges	↓ 0,1 % vs. ↓ 0,8 % (p > 0,05)	Fréquence d'hypoglycémies sévères ↔
<b>Scavone et coll. (61) (2010)</b>	Italie	Adultes (n = 256)	9 mois	Traitement usuel	↓ 0,4 % vs. ↔ (p < 0,01)	↓ épisodes d'hypoglycémies et ↓ des doses d'insuline prandiales avec le calcul des glucides
<b>Schmidt et coll. (79) (2012)</b>	Danemark	Adultes (n = 63)	4 mois	Traitement usuel	↓ 0,8 % vs. ↓ 0,1 % (p = 0,03)	Fréquence d'hypoglycémies ↔
<b>Trento et coll. (80) (2011)</b>	Italie	Adultes (n = 56)	30 mois	Traitement usuel	↓ 0,4 % vs. ↑ 0,2 % (p < 0,05)	Fréquence d'hypoglycémies et doses d'insuline ↔
<b>Bell et coll. (81) (2014)</b>	Australie	Adultes (n = 26)	3 mois	Méthode basée sur l'indice insulinique (II)	↓ 0,3 % vs. ↓ 0,1 % (p > 0,05)	↓ la fréquence d'hypoglycémies dans le groupe avec II (p = 0.057)
<b>Albuquerque et coll. (82) (2014)</b>	Brésil	Adolescents (n = 28)	4 mois	Traitement usuel	↓ 2,2 % vs ↑ 1,2 % (p < 0,001)	Paramètres anthropométriques ↔
<b>Goksen et coll. (83) (2014)</b>	Turquie	Enfants et adolescents (n = 110)	24 mois	Traitement usuel	↓ 0,2 % vs ↑ 0,3 % (p = 0,01)	Doses d'insuline et indice de masse corporelle ↔
<b>DAFNE (69) (2002)</b>	Angleterre	Adultes (n = 169)	12 mois	Traitement usuel	↓ 1,0 % vs. ↑ 0,1 % (p < 0,001)	Fréquence d'hypoglycémies sévères et poids corporel ↔
<b>Enander et coll. (84) (2012)</b>	Suède	Enfants et adolescents (n = 45)	12 mois	Traitement usuel	↑ 0,3 % vs. ↑ 0,3 % (p > 0,05)	↓ fréquence d'hypoglycémies dans les deux groupes



### 3.2 *Précision*

Le calcul des glucides constitue une part importante de l'enseignement aux patients atteints de DT1, mais il semble qu'un calcul des glucides précis demeure une tâche complexe. Une étude de 1999 réalisée par Rabasa-Lhoret et coll. avait démontré que les patients adultes atteints de DT1 réussissaient à estimer adéquatement ( $< 15\%$  d'erreur) le contenu en glucides dans  $85\%$  des repas évalués (5). Cette étude a été réalisée chez un très petit nombre de sujets adultes ( $n = 9$ ) et très peu de temps après l'enseignement de la méthode. Plus récemment, une étude réalisée à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) et incluant 50 adultes avec DT1 a examiné la précision du calcul des glucides de 245 repas (6). Les résultats ont démontré que l'erreur moyenne d'estimation du contenu en glucides des repas était d'environ 15 g, ce qui représentait  $21\%$  du contenu en glucides des repas (étendue  $[8 - 55\%]$ ). Au total,  $63\%$  des repas étaient sous-estimés quant à leur contenu en glucides. Dans cette étude, le temps écoulé depuis le dernier enseignement du calcul des glucides n'a pas été examiné. Une imprécision du calcul des glucides était associée à davantage de variabilité glycémique ainsi qu'à moins de temps passé dans les cibles glycémiques ( $4$  à  $10$  mmol/L) (6). La précision du calcul des glucides a également été évaluée chez les parents d'enfants atteints de DT1 ( $n = 67$ ) à l'aide de rappels de 24 heures (76). La consommation moyenne de glucides aux repas était de 50 g et les parents surestimaient en moyenne le contenu en glucides du repas de  $20\%$  (étendue  $[-90\%$  à  $+60\%]$ ). L'utilisation de la pompe à insuline ainsi que le temps depuis la dernière visite avec un nutritionniste n'étaient pas associés à une plus grande précision du calcul des glucides. Par contre, une meilleure précision du calcul des glucides conjointement avec une plus grande fréquence de la mesure des glycémies capillaires était associée à une HbA1c plus faible (76). Une corrélation significative a été observée entre la teneur en glucides du repas et l'erreur absolue moyenne d'estimation du contenu en glucides, indiquant que le niveau de précision serait particulièrement important pour les plus gros repas. Smart et coll. ont toutefois démontré qu'une erreur d'estimation de 10 g ( $16,6\%$ ) dans le contenu en glucides d'un repas n'avait aucun impact significatif sur la glycémie postprandiale ou sur l'aire sous la courbe pour le glucose en période postprandiale (85). L'imprécision du calcul des glucides observée suggère la nécessité de réitérer les notions, mais la fréquence et la méthode de choix demeurent peu étudiées. Les méthodes d'enseignement varient actuellement beaucoup d'un établissement à

l'autre. L'enseignement via un programme complet tel que DAFNE semble très efficace (69) et une étude a également montré que l'utilisation de modèles d'aliments dans un contexte d'enseignement interactif pouvait améliorer la précision du calcul des glucides (86).

En général, les études démontrent que les erreurs dans le calcul des glucides sont fréquentes et peuvent avoir des conséquences sur le contrôle glycémique. La tendance à la sous-estimation du contenu en glucides nous amène à penser qu'il est possible qu'en cas de doute, les patients sous-estiment volontairement la quantité de glucides préférant gérer une hyperglycémie qu'une hypoglycémie résultante. Le degré d'imprécision observé laisse également croire que certaines difficultés compliquent l'application du calcul des glucides.

### **3.3 Défis**

Il est important de ne pas sous-estimer les difficultés qui peuvent être associées au calcul des glucides. Ces difficultés incluent, par exemple :

- La complexité de l'estimation de la grosseur et de la composition d'une portion, particulièrement dans les cas de repas mixtes ou des repas préparés par autrui;
- L'accès à l'information nutritionnelle de qualité et précise;
- La lecture des étiquettes nutritionnelles;
- Les difficultés liées au calcul, par exemple dans le cas de plusieurs éléments à additionner et où une calculatrice n'est pas disponible, ou encore les aptitudes requises pour faire un calcul de proportionnalité (règle de trois).

Une étude faite auprès de patients atteints de diabète de type 2 (DT2) a révélé que 66 % des participants trouvaient le calcul des glucides difficile, mais réalisable (87). Une seconde étude effectuée auprès de participants avec DT1 a révélé que 77 % des participants ne rapportaient aucune difficulté avec le calcul des glucides (62,5 % avec le calcul des glucides de base et 88,0% avec le calcul des glucides avancé) (88). Une étude de Lancaster et coll. auprès de jeunes adultes avec DT1 a montré que le calcul des glucides représentait une barrière au contrôle glycémique

et, dans cette étude, les patients ont rapporté que le calcul des glucides était peu pratique et inadapté à leur mode de vie (89). Le calcul des glucides, qui doit être fait à chaque repas, est donc une tâche complexe et le niveau de précision requis peut être difficile à atteindre pour bon nombre de patients.

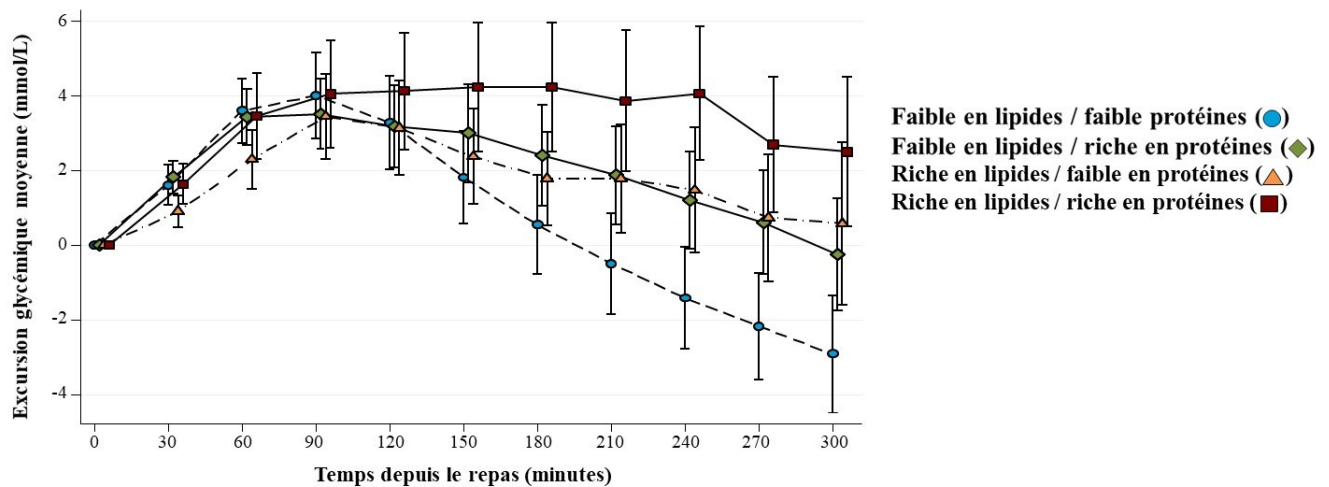
Les attentes des patients envers les nouvelles technologies pour le calcul des glucides et leur apport vis-à-vis du contrôle glycémique n'ont pas été examinées. Les avancées technologiques pourraient permettre d'amenuiser le fardeau du calcul des glucides en simplifiant le traitement des patients avec DT1. Déjà, les pompes à insuline incluent un calculateur de bolus intégrant le ratio insuline/glucides ainsi que le facteur de sensibilité à l'insuline pour les bolus de correction. On retrouve également sur le Web une multitude d'applications mobiles gratuites ou payantes qui peuvent aider à estimer le contenu en glucides d'aliments et de repas. Ces applications sont souvent appuyées sur les mêmes bases de données canadiennes ou américaines et diffèrent dans la façon de présenter les données et dans les fonctionnalités (enregistrements, menus, etc.). L'utilisation et l'intérêt de ces applications pour les patients demeurent toutefois méconnus. Nous pensons que dans un contexte de PA, le fardeau du calcul des glucides pourrait être amenuisé et même, éventuellement, éliminé (Chapitre 2 – Section 4).

### ***3.4 Indice glycémique et autres macronutriments***

L'indice glycémique des aliments est également considéré comme un facteur influençant la réponse glycémique postprandiale. L'indice glycémique décrit la réponse glycémique relative à l'ingestion d'un aliment en comparaison avec celle d'un aliment de référence (le glucose ou le pain blanc) dans des conditions contrôlées (90). Pour la prise en charge ou la prévention du diabète, l'intérêt de l'indice glycémique demeure toutefois controversé. Remplacer des glucides à indice glycémique élevé de la diète par des glucides à indice glycémique faible peut apporter plusieurs bénéfices cliniques importants chez les patients (13), mais l'impact sur le contrôle glycémique global à long terme demeure méconnu. L'étude de Brand-Miller et coll. a montré que l'amplitude du pic de glycémie était associée à la catégorie d'indice glycémique de l'aliment (faible, moyen ou élevé), mais que 120 minutes après l'ingestion, il n'y avait plus aucune différence dans la valeur de la glycémie selon l'indice glycémique (91). Bien que plusieurs

études aient montré une association entre une diète à faible indice glycémique et une HbA1c plus basse chez les patients atteints de DT1 (78, 92), aucune étude n'a démontré de bénéfices à l'utilisation de l'indice glycémique dans le calcul de la dose d'insuline prandiale.

De plus, bien que les glucides soient les principaux responsables de l'excursion glycémique postprandiale, les protéines et les lipides influencent également la réponse glycémique suivant un repas. Une étude menée auprès de 33 adolescents atteints de DT1 a examiné l'excursion glycémique postprandiale suivant des repas à teneur identique en glucides, mais avec un contenu variable en lipides et en protéines (93). Cette étude a démontré une prolongation de l'excursion glycémique postprandiale entre 180 et 300 minutes suivant les repas à teneur élevée en protéines et lipides, avec un effet additif de ces deux macronutriments (Figure 9) (93). D'autres études ont également démontré ces effets des protéines et des lipides sur la glycémie postprandiale avec une tendance des repas riches en lipides à engendrer une hyperglycémie postprandiale comparativement aux repas à faible teneur en lipides (94, 95).



**Figure 9.** Excursions glycémiques postprandiales moyennes dans les cinq heures suivant des repas au contenu en glucides identique, mais avec des teneurs en lipides et en protéines variables (Adapté de : Smart et coll. 2013 (93))

La gestion de la dose d'insuline injectée aux repas peut donc varier dans le cas de repas à teneur élevée en protéines et en lipides et des évaluations régulières avec un professionnel de la santé

peuvent permettre d'identifier ces situations particulières. Diverses stratégies pourront alors être employées, comme l'injection en deux temps de la dose prandiale d'insuline ou encore, dans le cas des patients sous pompe à insuline, l'utilisation de bolus tel que les bolus carrés (infusion du bolus sur une période de temps étendue programmée à l'avance). Bien que la littérature indique que les repas riches en lipides et / ou protéines requièrent des doses d'insuline plus grandes que les repas faibles en lipides et / ou protéines pour une même teneur en glucides, la stratégie optimale pour les repas riches en lipides et/ou en protéines demeure inconnue et les résultats des études varient (95). Récemment, une stratégie de calcul de la dose prandiale basée sur la demande en insuline des aliments (*Food Insulin Index*) a été proposée (81, 96). Cette technique vise à intégrer l'effet de l'ensemble des nutriments sur les besoins en insuline au moment du repas (81, 96). Une étude pilote a montré que cette stratégie était associée à une diminution de la zone incrémentielle sous la courbe et de l'amplitude moyenne de l'excursion glycémique (MAGE) seulement au petit déjeuner (repas du matin) et aucun impact sur l'HbA1c n'a été observé après 12 semaines (81). Considérant les difficultés déjà présentes avec le calcul des glucides, ajouter des spécificités pour les lipides et pour les protéines ou pour le *Food Insulin Index* risque toutefois d'augmenter considérablement la complexité du calcul de la dose d'insuline prandiale d'autant plus que les bénéfices additionnels résultant de l'utilisation de telles modalités sont difficiles à prévoir.

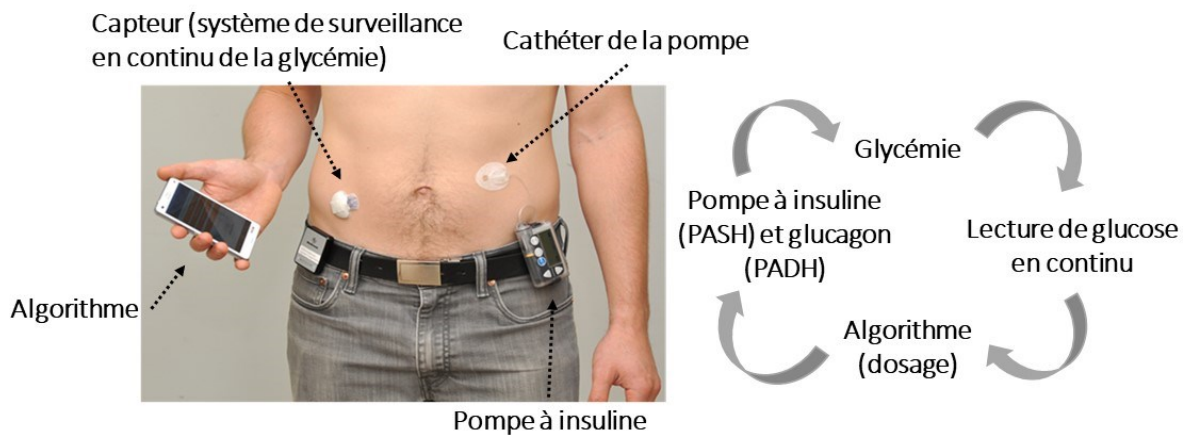
## **4. Le Pancréas Artificiel**

### ***4.1 Historique et développement***

Au cours des dernières décennies, les avancées technologiques en matière de système de SCG et de pompes à insuline ont fortement motivé la recherche au sujet des systèmes en boucle-fermée de contrôle de la glycémie communément appelés « pancréas artificiel (PA) ». L'idée d'un système automatisé d'infusion d'insuline est d'abord apparu au cours des années 1970 où l'on imaginait un « PA implantable capable de détecter les niveaux de glucose sanguin, de calculer les besoins en insuline d'un individu, et d'injecter automatiquement l'hormone, et ce dans un appareil miniaturisé » (97). Depuis les années 2000, après la mise en marché des

premiers appareils de SCG, le nombre d'études dans le domaine du PA a connu une croissance exponentielle aboutissant tout récemment à la commercialisation par la compagnie Medtronic du tout premier système de PA approuvé aux États-Unis par la *Food and Drug Administration (FDA)* (98). De nombreuses équipes de recherche (Europe, États-Unis et Canada) et plusieurs compagnies (ex. Medtronic, Animas, Tandem, etc.) travaillent activement au développement de différents systèmes de PA et d'autres systèmes vont assurément apparaître sur le marché d'ici la fin de la décennie. En 2006, le JDRF a lancé le *Projet du pancréas artificiel* afin « d'accélérer le développement d'un PA fonctionnel qui reproduirait la fonction biologique du pancréas pour les patients atteints de DT1 ». L'équipe de l'IRCM contribue à ce projet avec le programme CLASS (*Closed-Loop Assessment Study*) qui sera présenté à la section 4.3 du présent chapitre.

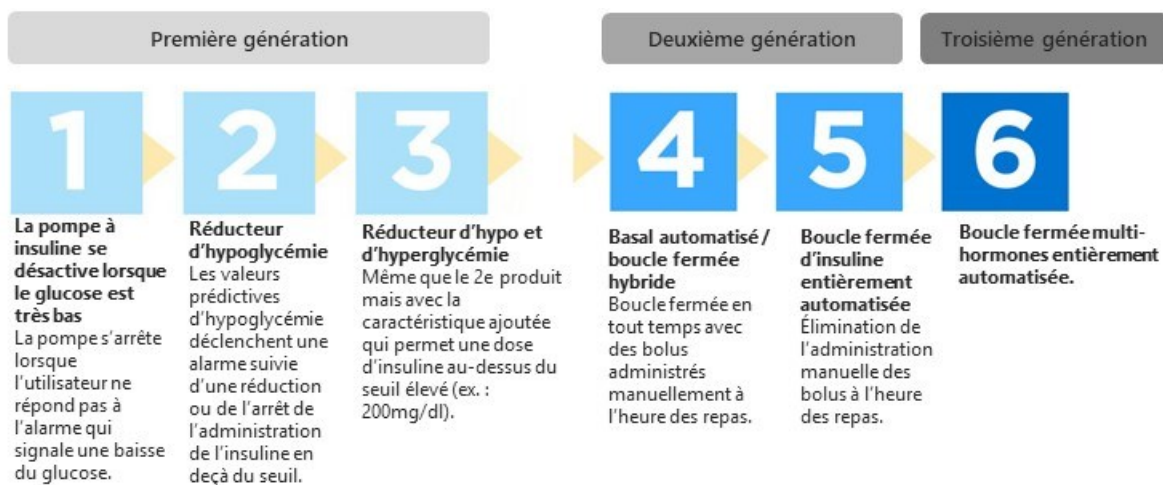
Le PA a pour objectif d'améliorer le contrôle glycémique (réduire les hypoglycémies et les hyperglycémies) tout en atténuant les tâches quotidiennes impliquées dans la gestion du diabète (99). Dans ce système, les taux d'infusion de la pompe à insuline (PA à simple-hormone; PASH) et de celle à glucagon (PA à double-hormone; PADH) sont modifiés de façon dynamique (à toutes les cinq ou dix minutes) selon les recommandations générées par un algorithme et découlant des lectures de SCG (Figure 10).



**Figure 10.** Représentation du système en boucle-fermée ou pancréas artificiel

Deux versions du PA sont actuellement développées en utilisant l'insuline uniquement (PASH) ou avec l'ajout du glucagon (PADH) administré au besoin sous forme de mini-bolus. L'ajout de

glucagon a pour objectif d'aider à réduire le risque d'hypoglycémie (100). Selon le JDRF, le PA multi-hormones entièrement automatisé représente l'aboutissement du développement du PA (Figure 11) (101). Ce système inclurait le glucagon ou une seconde hormone pour optimiser le contrôle glycémique. Parmi les alternatives explorées actuellement, on retrouve l'ajout de pramlintide (102, 103) qui atténue la réponse glycémique postprandiale en ralentissant la vidange gastrique et en supprimant la libération de glucagon (104). Les systèmes multi-hormones seront présentés plus en détails dans les sections 4.3 et 4.4. Les systèmes des deux premières étapes du schéma de développement du JDRF indiquées à la Figure 11 sont disponibles sur le marché depuis 2009, avec l'apparition récente du système de l'étape 3 et l'approbation pour la mise en marché du premier système de l'étape 4. Les défis dans le développement des produits décrits aux deux dernières étapes seront discutés à la section 4.4.



**Figure 11.** Schéma de développement du PA en six étapes (Source : JDRF (101))

## 4.2 Composantes du pancréas artificiel

Le PA est constitué de trois composantes principales:

**1) Le système de SCG :** La SCG a été décrite précédemment (Chapitre 2 - Section 2.2). La précision et la fiabilité des appareils de SCG sont essentielles pour un fonctionnement optimal du PA. L'appareil de SCG mesure la glycémie dans le liquide interstitiel dont la valeur peut différer de celle de la glycémie plasmatique en raison du délai pour équilibrer le glucose entre

les vaisseaux sanguins et le liquide interstitiel. Ce délai varie entre 3 et 12 minutes, et il est plus élevé dans les circonstances où les niveaux de glucose sanguin changent rapidement, tel qu'en période postprandiale ou pendant l'exercice (105, 106). Ces délais des systèmes de SCG représentent actuellement l'un des principaux défis des systèmes de PA et ils peuvent avoir une influence importante sur l'efficacité du PA en contexte de repas. Par ailleurs, la précision de la SCG peut être influencée par des erreurs de calibration liées à la fréquence ou au moment de calibration (107) ainsi qu'à la précision des lecteurs de glycémie capillaire (105), et certains problèmes techniques (ex. erreurs de signalisation) peuvent survenir et entraîner la défaillance du capteur (108, 109). Par exemple, Zisser et coll. ont rapporté une défaillance de capteur due à une perte ou à une imprécision du signal dans 28 % de leurs expérimentations dans une étude de sécurité récente (110). La précision des appareils de SCG a augmenté considérablement (111) et avec les nouvelles générations de systèmes de SCG, le pourcentage de précision se situe à environ 10 % (112), mais les algorithmes actuels doivent tout de même s'adapter aux limitations de la SCG et un enseignement adéquat doit être fait auprès des patients pour une utilisation optimale.

**2) Le système de PSCI (pompe à insuline) :** La pompe à insuline préserve essentiellement son rôle usuel dans le PA, soit l'infusion sous-cutanée en continu d'insuline basale et dans le cas du PA à multi-hormones, il infusera en continu ou sous forme de mini-bolus une seconde hormone, principalement le glucagon. Le premier défi était d'avoir une pompe à insuline qui communique de façon automatisée avec l'algorithme et le système de SCG. Dans les premières études de PA, la pompe à insuline était contrôlée manuellement par un intervenant qui changeait les débits de base et administrait des bolus d'insuline, au besoin, en se basant sur les valeurs dictées par l'algorithme. En 2006, Steil et coll. réalisaient la première étude clinique de PA (113) et il a fallu attendre près de dix ans avant que Kovatchev et coll., en 2014, réalisent la première étude de PASH automatisée en conditions non contrôlées avec la plateforme DiAs (*Diabetes Assistant*; une plateforme de pancréas artificiel utilisant un téléphone intelligent) (114). Depuis, la majorité des groupes de recherche utilisent des systèmes automatisés (115-118). Le second défi relatif à la pompe à insuline concerne l'infusion dans le cas du PA à multi-hormones. Actuellement, les études utilisent deux pompes distinctes pour l'infusion de l'insuline et du glucagon. L'acceptabilité d'un système à deux pompes par les patients est toutefois peu probable



si l'on considère que dans l'étude de Barnard et coll. sur les attentes des patients envers les systèmes de PA, les deux réponses les plus fréquentes des patients à la question « Qu'est-ce qu'un PA réussi serait pour vous? » étaient qu'il devait être petit et avoir un aspect discret (119). Une pompe avec multiple réservoirs sera donc requise pour le PA à multi-hormones.

**3) L'algorithme :** Ce qui distingue essentiellement les différents PA est l'algorithme de prédiction utilisé dans chaque système. Les deux modèles de contrôle les plus fréquemment utilisés dans les études de PA actuelles sont le modèle proportionnel intégral dérivé (*Proportional-integral-derivative* (PID)) et le modèle de contrôle prédictif (*Model predictive control* (MPC)). Le modèle PID est une stratégie réactive prenant en considération la différence entre la glycémie actuelle et le niveau de base (composante proportionnelle), l'aire sous la courbe entre la glycémie mesurée et la glycémie visée (composante intégrale), et le taux de changement de la glycémie (composante dérivée) (99). Le MPC est la stratégie qui est actuellement utilisée par la plupart des groupes de recherche. Ce modèle intègre un module de pharmacocinétique de l'insuline infusée sous-cutanée et du glucose interstitiel pour calculer la dose d'insuline. Le MPC permet de faire des ajustements spécifiques pour les repas en ajoutant un module de repas et il permet d'intégrer des bolus manuels d'insuline (99). Dans le PADH, un module additionnel est ajouté pour la pharmacocinétique du glucagon. Un des points importants de ce modèle est qu'il est basé sur un processus d'optimisation par étapes, c'est-à-dire que le modèle est basé sur l'historique des données, mais qu'il se réajuste automatiquement selon les nouvelles données, et ce en continu. Cette composante permet un meilleur ajustement pour les événements tels qu'un repas ou la pratique d'activité physique (99). Certains algorithmes, comme celui utilisé à l'IRCM dans les études de PA, intègrent également une approche de logique floue (*fuzzy logic*) qui permet au modèle d'intégrer des règles d'approximation et d'intégrer des connaissances empiriques des professionnels de la santé (120, 121). Finalement, des paramètres de sécurité sont souvent implantés dans les algorithmes pour limiter les taux maximaux d'infusion d'insuline ou encore pour suspendre l'infusion lors de changements drastiques des taux de glycémie (99). Par exemple, dans le cas de l'algorithme utilisé dans les études CLASS, un bolus de repas ne peut pas dépasser 21 % de la dose d'insuline quotidienne usuelle. Dans tous les cas, le contrôle glycémique postprandial est une situation particulièrement complexe à gérer pour l'algorithme en raison de la multitude de facteurs qui

doivent être considérés. Les considérations prandiales dans la programmation de l'algorithme sont discutées dans une revue de littérature d'El-Fathi et coll. (122) et elles ne seront pas discutées dans la présente thèse dont l'objectif sera limité à l'application clinique du PA pour l'optimisation du contrôle glycémique postprandial.

### 4.3 *Études cliniques et bénéfiques*

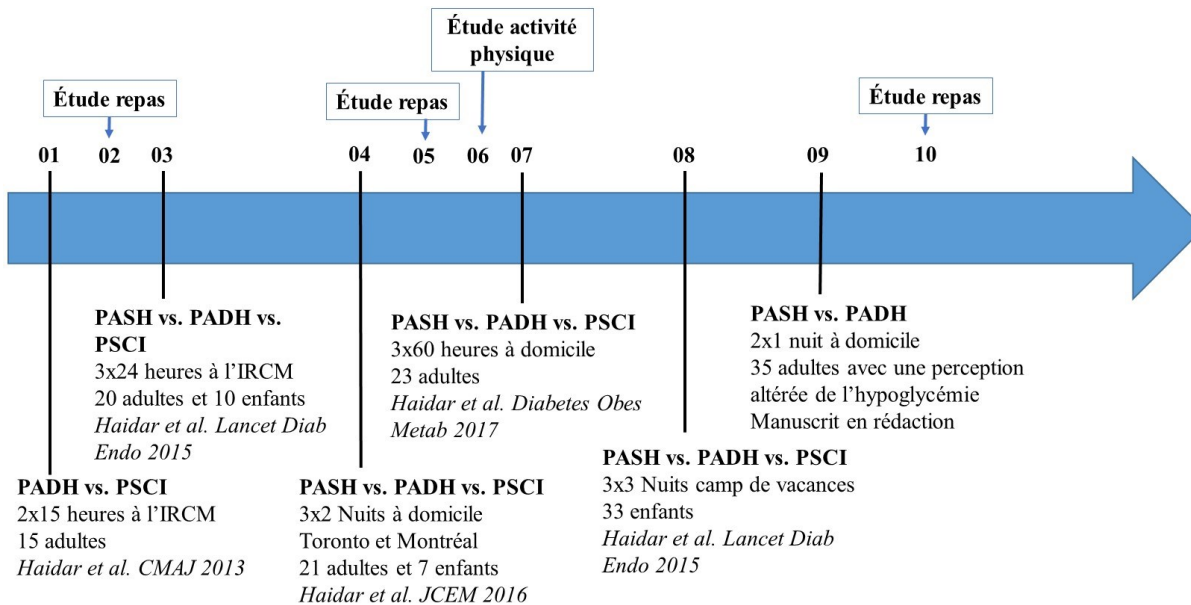
L'efficacité du PA comparativement à l'approche conventionnelle (pompe à insuline) pour réguler la glycémie a été démontrée dans diverses conditions et trois bénéfices majeurs ont été associés au PA à ce jour :

- 1) **Amélioration du temps passé dans les cibles glycémiques :** En moyenne, les études ont rapporté des améliorations allant de 10 à 15 % du temps passé dans les cibles glycémiques (entre 4 et 10 mmol/L) avec le PA comparativement au traitement conventionnel par pompe à insuline avec ou sans SCG. L'étude de Thabit et coll. (*AP@home Consortium*) a comparé le PA à la pompe à insuline avec suspension automatisée pendant une période de 12 semaines chez des enfants et des adultes atteints de DT1 (123). Les enfants n'utilisaient le système que la nuit et les adultes l'utilisaient toute la journée. Des améliorations significatives du temps passé dans les cibles glycémiques de 11% chez les adultes et de 9 % chez les enfants ont été observées avec le PA. Une amélioration significative de l'HbA1c (diminution de 0,3 %) a également été observée dans cette étude, chez les adultes seulement (123). Plus récemment, avec l'utilisation pendant 12 semaines du système MiniMed® 670G (Medtronic, premier système de PASH approuvé par la FDA), une amélioration significative du temps passé dans les cibles glycémiques de 7 % a été observée chez les adolescents et de 5 % chez les adultes (117). Les bénéfices rapportés au niveau du temps passé dans les cibles glycémiques varient selon la durée de l'étude, le type de PA utilisé (PASH ou PADH), l'utilisation du PA (nuit seulement ou toute la journée) et le traitement de comparaison (pompe à insuline ou pompe à insuline et SCG) (124). Une récente méta-analyse a montré qu'en moyenne, le PA améliorait le temps passé dans les cibles glycémiques de 12,59 % [9,02 – 16,16 %] ( $p < 0,0001$ ) comparativement au traitement

conventionnel avec pompe à insuline et le PADH était associé à une plus grande amélioration (19,52 %) comparativement au PASH (11,06 %) (124).

- 2) **Réduction du temps passé en hypoglycémie :** La réduction du temps passé en hypoglycémie avec le PA est considérable et serait de l'ordre de 4 à 8 fois selon les études, les conditions de l'étude et le traitement de comparaison (125-128). Cette réduction a été observée de façon particulièrement importante la nuit.
- 3) **Amélioration du contrôle glycémique nocturne :** Les différents systèmes de PA se sont avérés particulièrement efficaces durant la nuit. Une analyse combinée des études réalisées par l'équipe de Cambridge a montré que, comparativement au traitement par pompe à insuline, le PASH était associé à un plus haut pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques (18,5 % plus élevé) et à un plus faible pourcentage de temps en hypoglycémie (0,9 % plus bas) (129). Une étude de deux mois d'utilisation du PASH en soirée et la nuit a été associée aux mêmes bénéfices ainsi qu'à une réduction de l'HbA1c (130). Une étude a montré que le temps passé avec une glycémie < 3,3 mmol/L était environ 4,5 fois moindre avec le PADH comparativement au traitement par pompe à insuline (125).

Plusieurs groupes travaillent actuellement à développer un PADH. Le groupe de Boston (Bionic Pancreas) a examiné l'efficacité du PADH comparativement au traitement par pompe à insuline dans plusieurs études automatisées en conditions non contrôlées (116, 125, 131). Ils ont montré chez les adultes une diminution de la glycémie moyenne de 1,1 mmol/L et une diminution du temps passé en hypoglycémie pendant une étude de 11 jours (116). Chez les enfants (6 à 11 ans), ils ont montré que le PADH était associé à une glycémie moyenne plus basse qu'avec le traitement conventionnel (7,6 mmol/L vs. 9,3 mmol/L) tout en réduisant la fréquence des hypoglycémies (125). Le groupe de Montréal (Programme CLASS) est toutefois le seul à avoir développé en parallèle le PASH et le PADH, permettant une comparaison entre ces deux systèmes dans diverses situations dont la nuit, le jour entier, pendant l'activité physique et avec différentes stratégies de bolus au repas (128, 132-136). La Figure 12 représente les principales études complétées à ce jour à l'IRCM.



**Figure 12.** Principales études de pancréas artificiel complétées à l'IRCM dans le cadre du programme CLASS

Essentiellement, les études du programme CLASS ont montré que le PADH :

- Améliore le temps passé dans les cibles glycémiques et réduit le temps passé en hypoglycémie comparativement au traitement conventionnel (CLASS01) (133);
- Améliore le contrôle glycémique et diminue le temps passé en hypoglycémie comparativement au traitement conventionnel, mais sans différence entre le PASH et le PADH sur une période de 24 heures (CLASS03 et CLASS07) (128, 137);
- Améliore le contrôle glycémique nocturne chez les adultes comparativement au traitement conventionnel et tend à réduire la fréquence des hypoglycémies comparativement au PASH (CLASS04) (135);
- Diminue le risque d'hypoglycémie nocturne chez les enfants et les adolescents (CLASS08) (134).

Le PADH pourrait être bénéfique pour certains patients ou dans certaines situations seulement, par exemple chez les patients qui ne ressentent par leurs hypoglycémies la nuit ou encore avec la pratique d'activité physique où il a été démontré que le PA diminue le risque d'hypoglycémie

(CLASS06) (136). Pour le contrôle glycémique postprandial, l'infusion de glucagon dans le PADH pourrait permettre une infusion d'insuline plus agressive tout en limitant le risque d'hypoglycémie tardive (123). Par contre, l'ajout du glucagon dans le système de PA augmente considérablement la complexité et les coûts en raison notamment de l'absence de formulation stable de glucagon, de la nécessité d'une deuxième pompe ou d'une pompe à double-réservoir et du coût du glucagon. De plus, la sécurité de l'utilisation chronique du glucagon à long terme n'a pas été démontrée et comme le glucagon a des effets systémiques multiples, une évaluation à long terme de l'effet des mini-bolus chroniques devra être réalisée (138). Aucun effet secondaire à l'utilisation du glucagon n'a été rapporté dans les études CLASS, mais une augmentation de la perception de nausée a été rapportée dans une étude de 11 jours du groupe de Boston (116). Cet effet pourrait être dû à l'approche plus agressive d'infusion d'insuline utilisée par ce groupe qui s'accompagne d'une dose quotidienne de glucagon plus importante.

D'autre part, l'utilisation chez les enfants du PA est plus récente, mais les études démontrent déjà très bien que la régulation de la glycémie avec le PA est faisable chez les enfants et les adolescents et peut entraîner des bénéfices importants, surtout durant la nuit (139, 140). Les études sur le contrôle glycémique nocturne chez les enfants sont nombreuses et démontrent une réduction substantielle de la fréquence et de la durée de l'hypoglycémie nocturne (134, 141, 142). Bien que moins nombreuses, certaines études ont également démontré des bénéfices durant le jour. Une récente étude randomisée avec permutation chez des jeunes enfants de 5 à 8 ans a montré une diminution de la glycémie moyenne sans augmentation de l'hypoglycémie avec le PASH comparativement au traitement par pompe à insuline pendant une période de 68 heures (143). Considérant la vulnérabilité des enfants aux hypoglycémies et les multiples défis liés au contrôle glycémique dans cette population dont une prise alimentaire et une pratique d'activité physique moins prévisibles, le PA pourrait s'avérer particulièrement bénéfique.

Les défis qui persistent avec le PA se situent principalement autour de la pratique d'activité physique ainsi que du repas. La pratique d'activité physique augmente le risque d'hypoglycémie (144, 145) et elle est souvent évitée en raison de ce risque (146). L'utilisation du PADH pourrait aider à réduire ce risque (136), ou encore une stratégie d'annonce de l'activité physique pourrait être envisagée (étude CLASS16 – en cours), mais la stratégie optimale demeure inconnue.

D'autre part, malgré des résultats prometteurs pour plusieurs options de bolus prandial combinées au PA, l'optimisation du contrôle glycémique postprandial demeure un défi de taille.

#### **4.4 Stratégies aux repas**

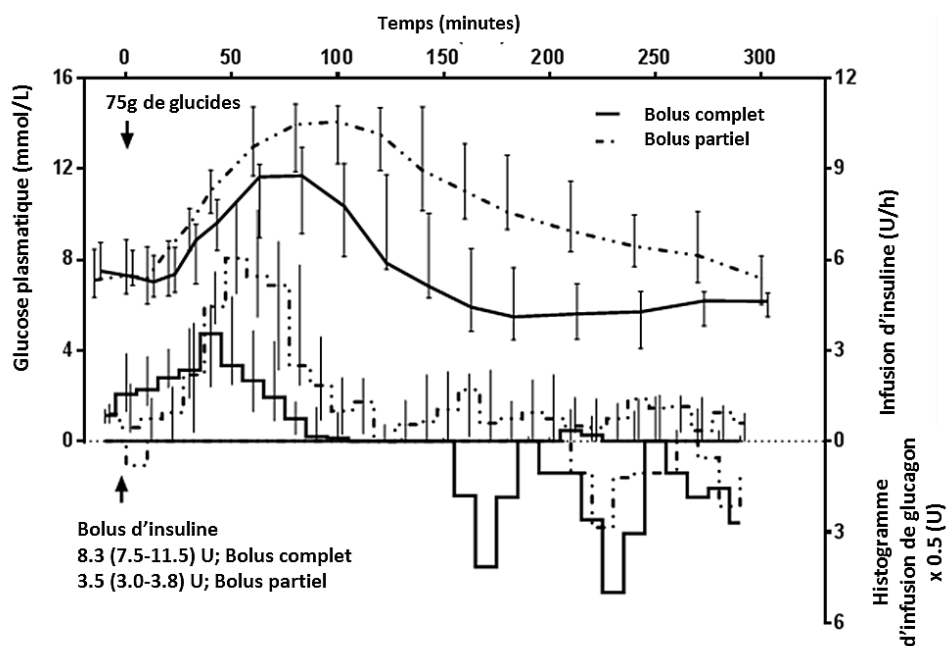
Dans le contexte du PA, plusieurs stratégies ont été proposées pour contrôler la glycémie postprandiale: 1) aucun bolus de repas (PA entièrement automatisé), 2) un bolus de repas basé sur le contenu en glucides du repas administré par le patient (généralement appelé PA hybride) et 3) bolus de repas indépendant ou partiellement indépendant du contenu en glucides du repas (bolus simplifié). L'efficacité de ces différentes stratégies ainsi que les défis associés au contrôle glycémique postprandial en contexte de PA sont décrits en détails dans l'article de revue de littérature présenté au Chapitre 5 (5.2 - Article 2). La présente section n'inclura donc qu'un résumé de ces stratégies et des défis qui persistent pour le contrôle glycémique postprandial avec le PA.

- 1) **PA entièrement automatisé (aucun bolus d'insuline au repas) :** Un PA entièrement automatisé ne fait que réagir aux valeurs de glucose de l'appareil de SCG et aucune information n'est entrée manuellement par le patient pour les repas ou l'activité physique. Ce système présente l'avantage de libérer le patient d'interventions quotidiennes et nombreuses. Plusieurs équipes ont tenté ou tentent actuellement de développer un système entièrement automatisé, mais tous font face actuellement à deux limites majeures : 1) une excursion glycémique postprandiale importante et 2) une hypoglycémie postprandiale tardive (113, 147-149). Certains algorithmes de détection des repas (150) ou encore l'ajout de pramlintide (102) sont des avenues prometteuses pour améliorer la performance du PA entièrement automatisé, mais ces stratégies n'ont pas encore été testées dans des essais randomisés de longue durée.
- 2) **PA hybride – accompagné d'un bolus de repas basé sur le contenu en glucides :** Cette stratégie consiste à administrer entièrement, avant le début du repas, un bolus d'insuline basé sur le contenu en glucides calculé par le patient (151, 152). Cette stratégie utilisée pour le traitement classique n'allège pas le fardeau du calcul des glucides pour les patients et elle

pourrait exposer les patients à un risque accru d'hypoglycémie tardive (113). Chez la population pédiatrique, Elleri et coll. ont testé un PASH chez 12 adolescents sur une période de 36 heures avec un bolus prandial complet, basé sur le contenu en glucides (140). Cette stratégie a augmenté le pourcentage de temps dans les cibles glycémiques et réduit la glycémie moyenne, mais un nombre important d'hypoglycémies postprandiales a été observé dû à des doses excessives d'insuline (140). Un bolus d'insuline prandial partiel pourrait conséquemment être intéressant, mais la stratégie la plus efficace n'a pas encore été identifiée. Une des stratégies consiste à administrer un bolus prandial équivalent à 30 à 50 % du bolus complet basé sur le contenu en glucides et à donner l'insuline nécessaire restante selon les recommandations du PA. Ce type de bolus a permis d'améliorer le profil glycémique postprandial comparativement à l'absence de bolus, mais nécessite toujours un calcul des glucides précis (139).

- 3) **Bolus prandial simplifié** : Dans l'étude CLASS02 de notre groupe, un bolus partiel indépendant du calcul des glucides et basé sur le poids corporel (0,047 U/kg) a été comparé à un bolus complet dans un contexte de PADH (153). Les courbes glycémiques postprandiales sont présentées à la Figure 13. Pour tous les paramètres étudiés (aire sous la courbe de glucose, pic de glycémie postprandiale, etc.), le bolus complet a permis un meilleur contrôle glycémique que le bolus partiel (153), ce qui suggère qu'un bolus dépendant du poids corporel ne permettrait pas un contrôle glycémique satisfaisant. Néanmoins, des sous-analyses ont permis de découvrir que le ratio insuline/glucides était associé à l'efficacité du PA dans l'étude CLASS02 et qu'une stratégie de bolus simplifié devrait tenir compte de ce ratio. Nous avons donc développé une stratégie de bolus de repas simplifiée basée sur l'estimation de la grosseur du repas. La grosseur des repas a d'abord été définie comme; contenu en glucides faible/usuel, soit 20 à 60 g (bolus d'insuline pour un facteur fixe de 35 g de glucides) ou contenu en glucides élevé, soit > 60 g (bolus d'insuline pour un facteur fixe de 65 g de glucides). Le patient doit donc sélectionner une catégorie de grosseur de repas pour l'administration du bolus prandial. Les ratios insuline/glucides individuels des patients sont utilisés pour calculer le bolus selon le facteur fixe de glucides associé à la catégorie de repas et la stratégie en boucle-fermée propose ensuite les doses d'insuline selon les données du système de SCG. Cette stratégie a été

testée en laboratoire durant 15 heures avec un PADH (Étude CLASS05, Chapitre 5 – Article 3), en conditions non contrôlées avec le PASH et le PADH durant 15 heures (Étude CLASS10, Chapitre 5 – Article 4) et la sécurité de cette approche en cas de mauvaise estimation du bolus prandial a été examinée (Étude CLASS-Safety, Chapitre 5 – Article 5). Une approche similaire de bolus prandial a été développée et utilisée par le groupe de Boston (125, 154). Le bolus de repas est basé sur le moment (petit déjeuner, repas du midi ou du soir) et la grosseur (typique, plus qu'à l'habitude, moins qu'à l'habitude ou petite collation) du repas. Le bolus est adaptatif et il correspond à 75 % de l'insuline prandiale fournie lors du repas précédent du même type et de la même taille. Cette stratégie s'est avérée efficace pour améliorer le contrôle glycémique dans des études automatisées de PADH chez les enfants et chez les adultes (125, 154). Les bénéfices de telles approches sont qu'elles peuvent être individualisées par patient et par moment de la journée et qu'elles préservent les avantages d'un bolus manuel d'insuline tout en allégeant considérablement la tâche généralement associée au calcul des glucides.



**Figure 13.** Excursions glycémiques postprandiales 5 heures post-ingestion d'un repas de 75 g de glucides avec un bolus prandial complet ou basé sur le poids corporel (partiel) (Adapté de : Haidar et coll. 2014 (153))



En résumé, les défis qui persistent pour la simplification du contrôle glycémique postprandial avec le PA (présentés en détail au Chapitre 5 – Article 2) incluent :

- La précision et les délais associés à la SCG;
- Le profil pharmacocinétique de l'insuline infusée sous-cutanée;
- L'impact des autres nutriments dans le calcul de la dose d'insuline prandiale (PA hybride);
- Les variations intra et interindividuelles de sensibilité à l'insuline;
- L'utilisation que font les patients du système de PA.

Parmi les avancées récentes ou les stratégies qui pourraient permettre de pallier à ces difficultés, on retrouve (également présentées en détails dans l'Article 2 du Chapitre 5):

- Les nouvelles insulines plus rapides ex. FiAsp® (Faster insulin Aspart®) (155-157);
- L'infusion intra-péritonéale de l'insuline plutôt que via la voie sous-cutanée (158-160);
- L'utilisation d'une médication complémentaire comme par exemple, le glucagon qui est actuellement testé dans plusieurs systèmes (161, 162), le pramlintide (102, 103), l'analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) (163), et les inhibiteurs de SGLT2 (sodium-glucose co-transporter-2) ou de DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (164).

#### **4.5 Attentes des patients**

Pour une utilisation optimale du PA, les attentes des patients devront assurément être considérées. Une étude réalisée auprès de parents d'enfants atteints de DT1 a montré que ces derniers étaient très favorables à l'utilisation du PA pour le contrôle glycémique nocturne et qu'ils feraient confiance à un tel système pour contrôler la glycémie de leur enfant (165). Un très haut taux d'intérêt envers le PA a également été observé chez les adultes (166). Les attentes des patients sont principalement : l'amélioration du contrôle glycémique, la facilité d'utilisation et la fiabilité du système (167). Récemment, une étude a montré à l'aide d'un groupe de discussion post-expérience de PA que les patients percevaient plusieurs bénéfices associés au PA dont l'amélioration du contrôle glycémique et une réduction anticipée des risques de complication à long-terme, une meilleure qualité de vie et une réduction du fardeau psychologique associé au diabète (168). Les aspects négatifs identifiés incluaient les tâches pour

l'utilisateur (ex. calibrer le système de SCG, administrer le bolus de repas, répondre aux alarmes), les difficultés associées au port du système (ex. multiples appareils, aspect encombrant) et les inquiétudes pour le contrôle de l'hyperglycémie (certains patients ont rapporté être plus préoccupés par leurs hyperglycémies et avaient l'impression d'en faire plus avec le PA) (168). Le développement du PA devra tenir compte de ces attentes et dans certains cas, il faudra peut-être réajuster certaines attentes irréalistes de la part des patients. Il faudra également tenir compte de l'implication active que devra avoir le patient avec le PA pour bien outiller et sélectionner les utilisateurs potentiels.

## 5. L'hypoglycémie

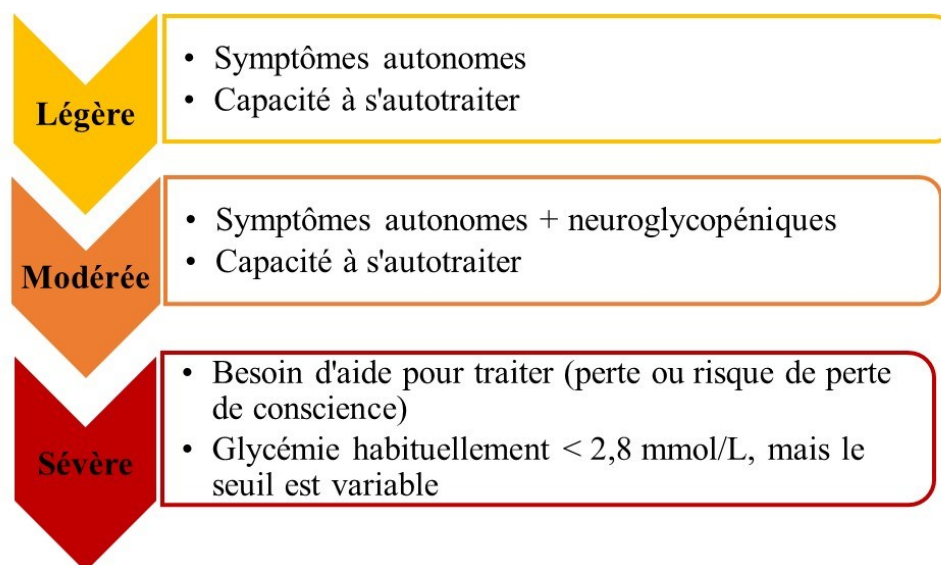
### 5.1 Définition et fréquence

L'hypoglycémie demeure la complication la plus fréquente du DT1 et elle représente la barrière principale à l'optimisation du contrôle glycémique (3) ainsi qu'à la pratique d'activité physique régulière (146). Chez les patients diabétiques, l'hypoglycémie est généralement définie comme une glycémie  $< 4,0$  mmol/L, accompagnée ou non de symptômes, résolue par l'ingestion de glucides (12). Ce seuil est typiquement utilisé puisqu'il représente la valeur à laquelle les systèmes de contre-régulation glycémique sont activés (Section 5.2) (169). Néanmoins, le groupe de travail sur l'hypoglycémie de l'*American Diabetes Association* (ADA) recommande quant à lui de considérer comme une hypoglycémie tout épisode de glycémie anormalement basse exposant l'individu à un risque ou à une complication potentielle (170). Cette définition tient compte de la variabilité intra et interindividuelle du seuil d'apparition des symptômes d'hypoglycémie (170). Cette définition répond à des critères cliniques, mais elle a été critiquée en raison de la marge d'interprétation et des limites pour comparer les études, et depuis 2017, l'ADA suggère les seuils de  $\leq 3,9$  mmol/L comme valeur de glycémie justifiant un traitement ou un ajustement des doses d'insuline et de  $\leq 3,0$  mmol/L comme étant un seuil cliniquement significatif (seuil à rapporter dans les études) (171). Les symptômes de l'hypoglycémie sont présentés au Tableau IV. L'hypoglycémie peut être classée selon son degré de gravité allant de légère à sévère (Figure 14). D'un point de vue clinique, il n'y a pas de distinction entre les hypoglycémies légère et modérée. La capacité à s'autotrainer est la principale distinction entre

l'hypoglycémie légère à modérée et l'hypoglycémie sévère où l'aide d'une tierce personne est requise.

**Tableau IV.** Exemples de symptômes d'hypoglycémie

Autonomes / adrénériques	Neuroglycopéniques
Tremblements	Difficultés de concentration
Palpitations	Confusion - étourdissements
Sueurs	Faiblesse
Nausées	Somnolence
Faim	Altérations de la vue
Anxiété	Troubles de l'élocution
Frissons	Maux de tête



**Figure 14.** Catégories d'hypoglycémie selon la gravité

Bien que l'insulinothérapie intensive représente le traitement de choix pour la réduction du risque de complications associées au diabète, ce bénéfice est généralement atteint aux dépens d'une hausse de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie (1). L'arrivée sur le marché des

insulines analogues (action rapide et action prolongée) a contribué à réduire la fréquence des hypoglycémies comparativement à l'utilisation antérieure des insulines régulières (15), mais l'hypoglycémie légère à modérée demeure la complication iatrogénique la plus fréquente du DT1.

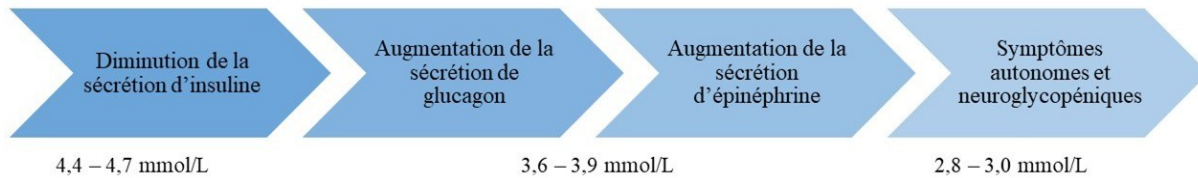
En effet, malgré les avancées dans le traitement du diabète, l'hypoglycémie demeure un événement quasi quotidien pour bon nombre de patients atteints de DT1 avec une fréquence rapportée de deux hypoglycémies légères à modérées symptomatiques par semaine et une fréquence élevée d'évènements asymptomatiques, particulièrement la nuit (1, 172). La fréquence des hypoglycémies sévères se situe en moyenne autour de 1,1 à 3,2 épisodes par patient-année et dépend de la durée du diabète, cette dernière étant liée à un taux accru d'épisodes (173). Toutefois, l'association entre la durée du diabète et la fréquence des hypoglycémies sévères pourrait être modulée ou expliquée par une plus faible perception des hypoglycémies (173). Selon les données du groupe *T1D Exchange Registry*, 6,2 % des patients atteints de DT1 âgés de 2 à 26 ans présentent au moins un épisode d'hypoglycémie sévère par année. Par ailleurs, l'atteinte des cibles glycémiques est associée à une hausse du risque d'hypoglycémie de l'ordre de trois fois (1, 8). La prévalence d'hypoglycémie basée sur des données autorapportées pourrait toutefois être largement sous-estimée. Des données récentes basées sur des valeurs de SCG ont démontré une fréquence beaucoup plus élevée d'hypoglycémies lorsque l'on considère les hypoglycémies asymptomatiques (52, 54). Une étude réalisée auprès d'enfants et d'adultes atteints de DT1 avec bon contrôle glycémique ( $HbA1c < 7,5\%$ ) et utilisant le système de SCG en mode voilé a démontré une fréquence de  $0,76 \pm 0,94$  épisodes d'hypoglycémie par jour ( $< 3,5$  mmol/L) et près de  $1,60 \pm 2,02$  heures passées avec une glycémie  $< 4,0$  mmol/L par jour (52). L'étude du *JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group* a également rapporté que la médiane de temps que les patients passaient par jour avec une glycémie  $< 4,0$  mmol/L était de 91 minutes [écart interquartile 27 - 188] (54). Dans ces deux études, le temps passé en hypoglycémie était réduit d'environ la moitié lorsque les patients utilisaient l'appareil de SCG sur toute la durée de l'étude (52, 54).

## 5.2 Causes

Chez les patients atteints du diabète, l'hypoglycémie résulte généralement d'une combinaison entre un excès d'insuline exogène et une altération des mécanismes de défense physiologique en présence d'une glycémie abaissée (172, 174).

Les besoins en insuline peuvent varier selon une multitude de facteurs et sont parfois difficiles à prévoir. Un excès d'insuline exogène peut donc découler, par exemple, d'une prise alimentaire inadéquate (ex. surestimée pour le contenu en glucides), d'une erreur de calcul du bolus ou d'injection, de la pratique d'activité physique, de la prise concomitante d'autres médicaments ou encore d'alcool, ou d'une sensibilité à l'insuline améliorée. Dans ces conditions, il sera généralement possible de modifier les modalités de traitement ou d'enseigner certaines stratégies aux patients (Section 5.4) pour prévenir ou limiter la récurrence de ces hypoglycémies.

Chez les individus non diabétiques, plusieurs mécanismes de défense physiologiques vont aider à prévenir la chute de la glycémie (Figure 15), principalement via la sécrétion d'hormones de contre-régulation (172). D'abord, lorsque les niveaux de glucose sanguins diminuent, la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas est réduite et la sécrétion d'hormones de contre-régulation telles que le glucagon, l'épinéphrine, le cortisol, et l'hormone de croissance est augmentée. Les seuils glycémiques de survenue de ces changements sont présentés dans la Figure 15. La réduction des taux d'insuline plasmatiques favorise la production de glucose par le foie (gluconéogenèse et glycogénolyse), également stimulée par le glucagon et l'épinéphrine. Le glucagon représente la première hormone de contre-régulation, mais en son absence, l'épinéphrine devient un facteur de défense important. Finalement, le déclenchement des symptômes autonomes et neuroglycopeniques va généralement alerter le patient et l'amener à consommer des glucides pour soulager ses symptômes et traiter l'hypoglycémie (172). L'hormone de croissance et le cortisol sécrétés en réaction à une glycémie abaissée (seuils de 3,7 mmol/L et 3,2 mmol/L respectivement chez les individus sans diabète) vont induire certaines réactions métaboliques à plus long terme telles que la stimulation de la lipolyse et la néoglucogenèse (175).



**Figure 15.** Sommaire des principaux mécanismes de contre-régulation physiologique à l'hypoglycémie et de leurs seuils de survenue (Adapté de : Cryer et coll. 2003 (169))

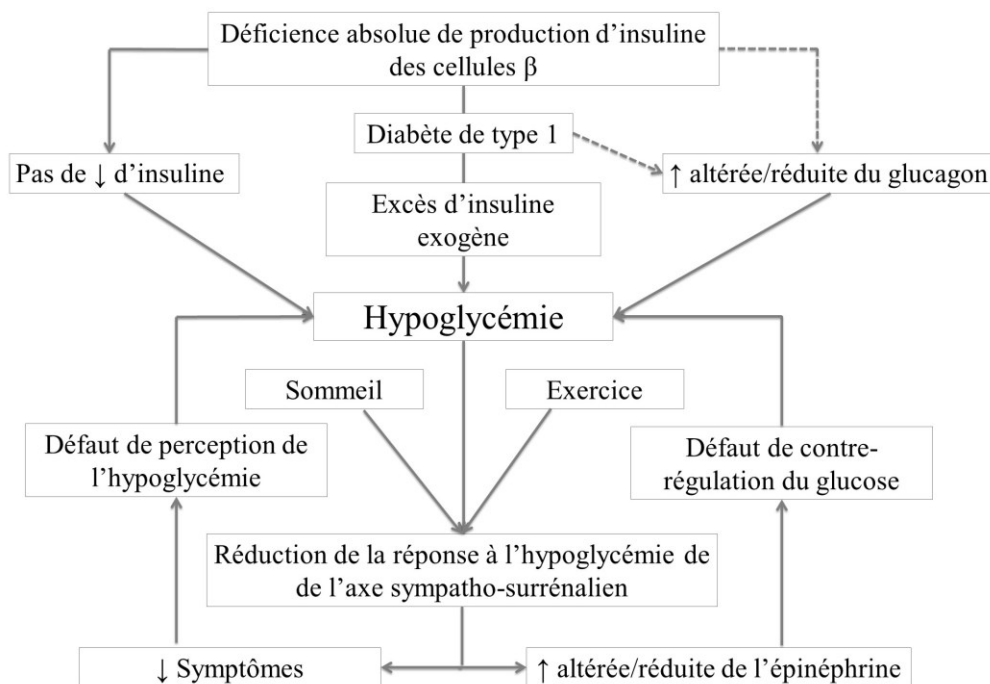
Chez les individus atteints de DT1, il y a une altération de la majorité de ces mécanismes de contre-régulation (172) :

- 1) Les taux d'insuline plasmatiques ne diminuent pas. L'insuline circulante n'est pas autorégulée dans le cas du DT1 puisqu'elle découle de l'absorption passive de l'insuline exogène administrée et de ses propriétés pharmacocinétiques. D'ailleurs, l'insuline exogène produit un effet d'opposition sur l'action des autres hormones de contre-régulation libérées en réponse à l'hypoglycémie (172). Les patients atteints de DT1 traités par pompe à insuline peuvent toutefois diminuer leur taux d'infusion basale d'insuline, en prévention ou en réaction à l'hypoglycémie, mais cette réduction ou suspension prend du temps pour avoir un effet.
- 2) La sécrétion du glucagon en réponse à l'hypoglycémie devient déficiente chez les patients atteints de DT1, et ce dès la première année suivant leur diagnostic (169, 176, 177). Les mécanismes liés à ce défaut de sécrétion de glucagon demeurent largement incompris, mais il s'agirait essentiellement d'un problème de signalisation entre les différentes cellules des îlots de Langerhans (169). Les cellules  $\alpha$  et  $\beta$  des îlots de Langerhans ont des rôles physiologiques liés et la destruction des cellules  $\beta$  a un effet délétère sur la signalisation des cellules  $\alpha$  (178). La libération de glucagon en cas d'hypoglycémie et sa suppression en cas d'hyperglycémie sont altérés (179), mais la sécrétion de glucagon en réponse à d'autres stimuli que l'hypoglycémie (ex. effet des protéines) et son action sont largement préservées ou intactes (169).

- 3) En l'absence de glucagon, l'épinéphrine devient particulièrement importante chez les patients avec DT1. Cette hormone a comme effet de limiter l'utilisation du glucose et de mobiliser les précurseurs de la glycogénolyse, en plus d'inhiber la sécrétion d'insuline (180). Ce dernier effet ne s'applique toutefois pas dans le cas du DT1. Par ailleurs, la sécrétion d'épinéphrine en réponse à la baisse de la glycémie est généralement atténuée chez les patients atteints de DT1 (177) et le seuil de glycémie auquel la sécrétion d'épinéphrine est déclenchée est abaissé (169, 181).
  
- 4) L'atténuation de la sécrétion d'épinéphrine est un indicateur d'une réponse atténuée du système autonome et de l'axe sympatho-surrénalien qui sont également impliqués dans le phénomène d'atténuation de la perception des symptômes d'hypoglycémie (*hypoglycemia unawareness*). Cette diminution de la perception des symptômes compromet la défense comportementale (ingestion de glucides) en présence d'hypoglycémie et elle est conséquemment associée à un risque six fois plus élevé d'hypoglycémie sévère (182). L'atténuation de la perception des hypoglycémies est un phénomène peu documenté, mais qui toucherait environ 25 % des patients atteints de DT1, une proportion qui augmenterait jusqu'à près de 50 % chez les patients atteints de DT1 depuis plus de 20 ans (183). La perception des symptômes d'hypoglycémie peut être restituée, en partie ou en totalité, par la prévention stricte des épisodes d'hypoglycémie (184, 185). Des cibles glycémiques plus élevées seront également envisagées chez les patients avec une perception altérée des symptômes et à risque d'hypoglycémie sévère (4).

La récurrence des hypoglycémies serait particulièrement néfaste. Le défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies ou *hypoglycemia-associated autonomic failure* (HAAF) est un concept stipulant qu'un antécédent d'hypoglycémie entraîne à la fois une altération des mécanismes de contre-régulation (diminution de la sécrétion d'épinéphrine en contexte d'absence de diminution de l'insuline et d'augmentation du glucagon) et une atténuation de la perception des symptômes d'hypoglycémie (atténuation de la réponse de l'axe sympatho-surrénalien) (Figure 16). La récurrence des hypoglycémies est donc liée à un cercle vicieux où, à chaque nouvel épisode d'hypoglycémie, la réponse du système nerveux autonome est atténuée,

ce qui favorise la survenue d'un nouvel épisode. Les mécanismes exacts menant à ce phénomène d'altération de la réponse de l'axe sympatho-surrénalien demeurent méconnus. Certaines études ont suggéré qu'un contrôle glycémique strict (HbA1c basse), une plus grande fréquence des épisodes d'hypoglycémie, une durée du diabète plus longue et un âge plus avancé, ainsi que le sommeil et l'activité physique pourraient être associés à ce phénomène (180).



**Figure 16.** Défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies (HAAF) (Adapté de : Cryer et coll. 2003 (169))

### 5.3 Conséquences

Les épisodes d'hypoglycémie récurrents sont associés à des conséquences physiques et psychologiques significatives et ils représentent un réel fardeau pour les patients atteints de DT1. L'hypoglycémie a été identifiée comme étant le facteur limitant principal à l'atteinte des cibles glycémiques chez ces patients (3). Les symptômes associés à l'hypoglycémie (Tableau IV) peuvent causer des désagréments physiques et comportementaux importants et en retour, avoir des conséquences notamment au travail, à l'école, lors d'une activité sportive ou encore lors de la conduite automobile, entre autres (186).



L'hypoglycémie est également associée dans certains cas à des manifestations neurologiques dont le coma, des convulsions ou une dysfonction cognitive qui peuvent augmenter le risque de blessures ou d'accidents (186). Une étude de suivi à long terme (18 ans) du DCCT n'a trouvé aucune évidence de déclin cognitif malgré une prévalence relativement élevée d'hypoglycémies sévères (187). Une méta-analyse a montré que la dysfonction cognitive chez les patients atteints de DT1 serait associée aux complications microvasculaires et non aux hypoglycémies sévères (188). Chez les enfants, par contre, des épisodes répétés d'hypoglycémies sévères pourraient affecter certaines fonctions cognitives dont la mémoire et les capacités d'apprentissage (189). Un jeune âge au diagnostic (< 7 ans) constitue un facteur de prédisposition (190). L'impact du DTI sur la performance cognitive chez les enfants pourrait toutefois également être associée à l'hyperglycémie chronique et la variabilité glycémique (191).

Bien que le lien de causalité n'ait pas été démontré, plusieurs mécanismes laissent croire que l'hypoglycémie pourrait également avoir un effet défavorable sur le risque cardiovasculaire et de mortalité (192, 193). Lu et coll. ont montré que l'incidence de maladies cardiovasculaires était doublée et que la fréquence de la mortalité, toutes causes confondues, était presque triplée chez les patients ayant présenté une hypoglycémie sévère dans l'année précédente (194). Une autre étude a également démontré que lors d'un suivi de 5 ans, les patients qui avaient rapporté un épisode d'hypoglycémie sévère, comparativement à ceux n'en ayant pas eu, présentait une prévalence 3,4 fois plus élevée de mortalité (192). Parmi les mécanismes potentiels expliquant l'association entre l'hypoglycémie et le risque cardiovasculaire on retrouve : 1) une augmentation des marqueurs inflammatoires (ex. protéine C réactive, interleukine 6, stress oxydatif); 2) les troubles de coagulation sanguine (ex. l'activation des neutrophiles, l'activation plaquettaire); 3) la dysfonction endothéliale (vasoconstriction); 4) l'activation du système nerveux sympathique (anomalies du rythme cardiaque et changements hémodynamiques) (195, 196).

Les conséquences psychologiques de l'hypoglycémie sont également non négligeables et incluent la peur de l'hypoglycémie, l'anxiété, et la diminution de la qualité de vie (197, 198). La peur de l'hypoglycémie est fréquente chez les patients atteints de DT1 et elle a un impact sur la gestion du diabète et sur la qualité de vie des patients et de leur famille (197, 199). La peur de l'hypoglycémie peut également avoir un impact négatif sur le contrôle glycémique puisque,

de façon générale, les patients craignent davantage l'hypoglycémie et ses désagréments immédiats que les conséquences à long terme d'une hyperglycémie chronique (170). La peur de l'hypoglycémie serait plus fréquemment observée chez les femmes et elle est plus importante durant la nuit, pouvant ainsi nuire à la qualité du sommeil (199).

Finalement, l'hypoglycémie est associée à d'importants coûts directs et indirects. L'hypoglycémie légère à modérée a été associée à une perte de productivité évaluée entre 15 et 90 \$ US environ par épisode et représente entre 8 et 16 heures de travail perdues par mois (200). Des coûts directs pour les patients d'environ 25 \$ US par mois ont également été rapportés pour l'utilisation de bandelettes supplémentaires, l'achat de nourriture ou de comprimés de glucose et des frais de transport (200). L'hypoglycémie sévère peut être associée à des coûts pour les tests diagnostiques, la médication, l'hospitalisation et les coûts indirects sont associés à la perte de productivité (absence du travail), le transport et l'assistance d'un proche. Une étude espagnole a démontré que chaque épisode d'hypoglycémie sévère était associé à des coûts de 366 Euros (environ 560 \$ canadiens selon le taux de change de 2008) (201).

#### ***5.4 Prévention***

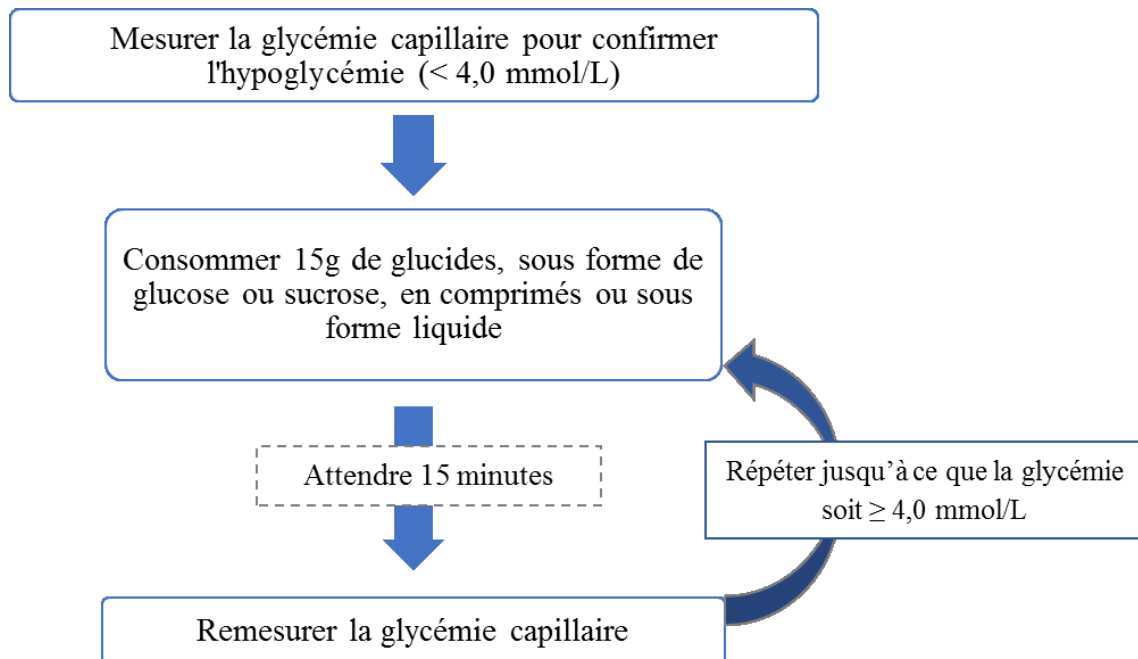
La prévention des épisodes d'hypoglycémie a le potentiel d'améliorer substantiellement la qualité de vie et d'optimiser le traitement des patients atteints de DT1. Les composantes principales de la prévention de l'hypoglycémie sont :

- 1) La reconnaissance du problème : La prévention et le traitement de l'hypoglycémie devraient être revus régulièrement avec les professionnels de la santé afin d'établir des stratégies efficaces. Une utilisation plus assidue de l'autosurveillance de la glycémie ou des systèmes SCG peuvent aider les patients à reconnaître la fréquence de leurs hypoglycémies ainsi que le moment et les circonstances de leur survenue (52). Par ailleurs, les professionnels de la santé doivent être sensibilisés au problème de l'hypoglycémie. Leiter et coll. ont démontré que seulement 15 % des patients discutent de la fréquence de leurs épisodes d'hypoglycémie lors de leur visite médicale et que les professionnels de la santé ont généralement une perception erronée de la fréquence des hypoglycémies (8).

- 2) L'évaluation des facteurs de risque : Les facteurs de risque sont associés soit à l'hyperinsulinémie thérapeutique ou encore à l'altération des mécanismes de défense (174). Dans le premier cas, les facteurs de risque d'une hyperinsulinémie thérapeutique sont, par exemple, des doses d'insuline excessives (ex. mauvais calcul de la dose prandiale) ou administrées au mauvais moment (ex. surcorrection d'une hyperglycémie, prise d'insuline sans repas), une production endogène de glucose diminuée (ex. consommation d'alcool), une augmentation de l'utilisation du glucose (ex. activité physique), une augmentation de la sensibilité à l'insuline (ex. nuit, activité physique, perte de poids), et une diminution de la clairance de l'insuline (ex. maladie rénale ou hépatique, hypothyroïdie). Les facteurs de risque associés à l'altération des mécanismes de défense incluent, par exemple, une durée plus longue du diabète, un historique d'hypoglycémie sévère, une fréquence élevée d'hypoglycémies légères à modérées et un contrôle glycémique très strict (HbA1c basse) (174).
- 3) L'ajustement de l'insulinothérapie : L'ajustement de l'insulinothérapie inclut la pharmacothérapie et l'éducation au patient. L'utilisation des insulines analogues permet de réduire considérablement le risque d'hypoglycémie, particulièrement les hypoglycémies nocturnes ou sévères comparativement aux insulines régulières (202, 203). Le traitement par pompe à insuline permet, tel que discuté précédemment, un meilleur contrôle glycémique (réduction modeste, mais significative de l'HbA1c) pour la plupart des patients et plus de flexibilité comparativement aux injections multiples (46). En particulier, il permet de réduire la fréquence des hypoglycémies (204), particulièrement dans le cas du système de pompe à insuline avec port de capteur de glycémie et activation de la suspension automatique (205). Finalement, tel que discuté en détail dans la section 4 du Chapitre 2, le PA représente une thérapie très prometteuse pour diminuer le risque d'hypoglycémie (126, 130, 131, 134, 206). Un enseignement adéquat et une révision des stratégies pouvant réduire le risque d'hypoglycémie dans certains contextes sont également essentiels. Par exemple, chez les patients sous pompe à insuline, une réduction de 50 à 80 % du débit basal dans les 20 à 90 minutes précédant l'exercice permettrait de réduire le risque d'hypoglycémie à l'exercice (207).

## 5.5 Traitement

L'objectif du traitement de l'hypoglycémie est de corriger rapidement le niveau de la glycémie ( $> 4,0$  mmol/L) et de soulager efficacement les symptômes, tout en évitant un traitement excessif qui pourrait mener à une hyperglycémie subséquente ou à une surcharge calorique (12). Selon les lignes directrices canadiennes, l'hypoglycémie légère à modérée doit être traitée par l'ingestion de 15 g de glucides, idéalement sous forme de comprimés ou de solutions de glucose ou de sucrose (12) (Figure 17). Le patient doit ensuite attendre 15 minutes, remesurer sa glycémie et si l'hypoglycémie persiste, il doit reprendre 15 g de glucides (règle du « 15 g – 15 minutes »). Ce protocole sera répété jusqu'à ce que la glycémie se normalise. Ces recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie sont plutôt universelles, mais certaines lignes directrices, notamment aux États-Unis et en Angleterre, recommandent plutôt de consommer 15 à 20 g de glucides pour le traitement de l'hypoglycémie (208, 209). Chez les enfants, le protocole est le même en terme d'étapes, mais les quantités de glucides pour le traitement sont plutôt basées sur le poids corporel (Tableau V) (63).



**Figure 17.** Schéma du traitement recommandé de l'hypoglycémie légère à modérée (Adapté de : Canadian Diabetes Association 2013 (12))

**Tableau V.** Quantités de glucides et exemples pour le traitement de l’hypoglycémie dans la population pédiatrique (Adapté de : Canadian Diabetes Association 2013 (63))

	Poids corporel (kg)		
	< 15 kg	15 - 30 kg	> 30 kg
<b>Quantité de glucides</b>	5 g	10 g	15 g
<b>Exemples</b>			
<b>Comprimés de glucose (1 = 4 g)</b>	1	2 ou 3	4
<b>Comprimés de dextrose (1 = 3 g)</b>	2	3	5
<b>Jus de fruit, boisson gazeuse régulière, boissons sucrées (cocktails)</b>	40 ml	85 ml	125 ml

Le traitement de choix pour l’hypoglycémie est les comprimés de glucose puisque la réponse au traitement de l’hypoglycémie est davantage corrélée à la quantité de glucose qu’à la quantité de glucides d’un aliment (210). De plus, il est déconseillé de traiter avec un aliment contenant des lipides puisque l’effet du traitement pourrait être retardé. Finalement, il pourrait être suggéré de consommer une collation ou un repas après la correction de l’hypoglycémie pour réduire le risque de récurrence de l’hypoglycémie (12).

#### **Exemples de traitement de l’hypoglycémie légère ou modérée (15 g de glucides)**

- 15 g de glucose sous forme de comprimés;
- 15 mL (3 c. à thé) ou 3 sachets de sucre dissous dans de l’eau;
- 175 mL (3/4 de tasse) de jus ou de boisson gazeuse ordinaire;
- 6 bonbons LifeSavers;
- 15 mL (1 c. à soupe) de miel.

Pour l’hypoglycémie sévère, le protocole diffère selon l’état de conscience de la personne. Si la personne est consciente, l’hypoglycémie doit être traitée selon le même protocole que décrit pour l’hypoglycémie légère à modérée, mais en consommant 20 g de glucides initialement plutôt que 15 g. Si la personne est inconsciente, elle pourra être traitée par l’administration de

glucose intraveineux en contexte médical ou par l'administration de glucagon par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la maison. L'administration de 1 mg de glucagon entraîne dans la plupart des cas une hausse de la glycémie de 3,0 à 12,0 mmol/L en une heure (12).

Peu d'études se sont intéressées à l'adhésion à ces recommandations de traitement chez les patients atteints de DT1 et les quelques études réalisées ont principalement utilisé des questionnaires rétrospectifs (9, 11). Ces études ont démontré que seulement 32 à 50 % des patients avec DT1 respectent les recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie. Les patients ont principalement tendance à consommer davantage de glucides que la quantité recommandée avec une proportion de 21 à 38 % de patients qui surcorrigent (> 20g de glucides) (9-11). Seulement une étude incluant des patients atteints de DT1 et DT2 traités à l'insuline a observé une plus grande proportion de patients qui sous-corrigent les épisodes d'hypoglycémie, et cette tendance était particulièrement élevée chez les patients plus âgés (211).

Toutefois, ces études ont principalement été réalisées à partir de questionnaires rétrospectifs et les raisons motivant les patients à surcorriger demeurent imprécises. Lawton et coll. ont réalisé des entrevues pour examiner l'expérience relative au traitement de l'hypoglycémie de patients atteints de DT1 inclus dans l'étude DAFNE (212). Ils ont identifié plusieurs comportements associés à l'hypoglycémie qui amenaient les patients à surtraiter leurs hypoglycémies incluant la panique, la désorientation et une sensation de faim incontrôlable (212). Certains patients de cette étude ont également rapporté percevoir l'occasion de se faire plaisir et de consommer des sucreries lors d'un épisode d'hypoglycémie (212). De plus, la peur de l'hypoglycémie serait associée à un traitement des épisodes d'hypoglycémie avec une plus grande quantité de glucides (197).

La tendance à la surcorrection des épisodes d'hypoglycémie n'est pas particulièrement surprenante considérant l'impact néfaste que les symptômes d'hypoglycémie peuvent avoir à court terme, par exemple, au travail ou encore pendant la conduite automobile. D'un autre côté, un surtraitement pourrait mener à une hyperglycémie subséquente ou pourrait potentiellement mener à une consommation calorique excessive. L'hyperglycémie risque fortement de nuire au contrôle glycémique et elle pourrait nuire à la fonction endothéliale en plus d'accentuer le stress

oxydatif et l'inflammation causée par l'hypoglycémie (213). Par ailleurs, la prévalence de surpoids et d'obésité a considérablement augmenté au cours des dernières décennies chez les patients atteints de DT1 (214) et dans un contexte de fréquence élevée d'hypoglycémie (215), il importe de se questionner sur l'impact de la contribution calorique de la correction des hypoglycémies. Une étude de Leiter et coll. a montré que les patients rapportaient augmenter leur consommation d'aliments à la suite d'une hypoglycémie (216). Toutefois, aucune étude n'a examiné l'association entre l'apport calorique associé à la correction de l'hypoglycémie et le profil pondéral et cardiométabolique.

Une autre hypothèse pourrait expliquer la tendance des patients atteints de DT1 à surtraiter leurs épisodes d'hypoglycémie; il est possible qu'une approche unique pour le traitement de l'hypoglycémie ne soit pas appropriée et que dans certains cas, la quantité de glucides recommandée ne soit pas suffisante. La recommandation pour le traitement de l'hypoglycémie légère à modérée est basée sur deux études menées avant l'intensification du traitement de l'insulinothérapie secondaire aux données du DCCT (1) et avec des insulines (NPH, Ultralente et Toronto) ayant une pharmacocinétique très différente des analogues lents et rapides actuellement utilisés (Tableau I). La première étude, réalisée en 1984, a montré que 20g de glucides sous forme de comprimés de glucose faisaient monter la glycémie de 3,6 mmol/L en 45 minutes (217). La seconde étude, publiée en 1990, a rapporté que 15 g de glucides sous forme de comprimés de glucose ou de sucrose ainsi que sous forme de solutions de glucose ou sucrose faisaient monter la glycémie de 2,0 mmol/L en 20 minutes (210). Plusieurs données récentes remettent en question la règle du «15 g - 15 minutes» suggérant que 15 g de glucides est une quantité insuffisante pour corriger rapidement la majorité des épisodes d'hypoglycémie. D'autres approches pour le traitement de l'hypoglycémie ont été examinées. Une première étude a examiné les données de SCG suivant le traitement de l'hypoglycémie (glycémie  $\leq 3,5$  mmol/L) chez des patients atteints de DT1 (10). Lorsque 10 à 20 g de glucides ont été consommés, la glycémie 30 minutes post-traitement se situaient  $\leq 3,5$  mmol/L dans 30 % des cas et entre 3,6 et 10,0 mmol/L dans 70 % des cas. Lorsque  $> 20$  g ont été consommés, la glycémie 30 minutes post-traitement se situaient  $\leq 3,5$  mmol/L dans 26 % des cas, entre 3,6 et 10,0 mmol/L dans 71 % des cas et  $> 10$  mmol/L dans 3 % des cas. Après 60 minutes, une consommation  $> 20$  g était toutefois associée à une hyperglycémie ( $> 10,0$  mmol/L) dans 23 % des cas, mais d'un

autre côté, la consommation de 10 – 20 g de glucides était associée à une hypoglycémie persistante ( $\leq 3,5$  mmol/L) dans 20 % des cas (10). Vindedzis et coll. ont également suggéré que la recommandation actuelle serait insuffisante et qu'un traitement initial de 20 g de glucides accompagné d'une période d'attente de 10 minutes avant de remesurer la glycémie serait préférable (218). Finalement, une étude prospective a rapporté qu'un apport en glucides basé sur le poids corporel (0,3 g de glucides/kg) était plus efficace pour traiter l'hypoglycémie que la recommandation de 15 g de glucides (219). Basé sur des glycémies capillaires, la montée glycémique était de 1,5 mmol/L en 10 minutes avec une dose de 0,3 g/kg contrairement à 1,2 mmol/L avec 15 g de glucides (219).

Il semble assez intuitif qu'une approche unique pour le traitement de l'hypoglycémie risque de ne pas être adaptée à tous les facteurs impliqués dans la gestion de l'hypoglycémie (219). Les facteurs pouvant affecter le traitement de l'hypoglycémie ou le choix de traitement des patients incluent, par exemple; la consommation d'alcool, le type d'aliments disponibles pour la correction, la pratique passée ou future d'activité physique, la planification du prochain repas (moment, type de repas, etc.), le moment de la dernière injection d'insuline ou pour les patients sous pompe à insuline, l'insuline active, etc.

En résumé, alors que les hypoglycémies sont quasi quotidiennes pour la plupart des patients et associées à des conséquences importantes, la règle de traitement « 15 g – 15 minutes » a été établie dans un contexte d'insulinothérapie très différente de l'approche actuelle, elle n'est pas suivie par la majorité des patients et des données récentes suggèrent que cette stratégie ne serait pas optimale.



## Chapitre 3 Objectifs et hypothèses

L'optimisation du contrôle glycémique dans le DT1 constitue un enjeu pouvant avoir des implications importantes dans la prévention et le contrôle des complications micro- et macrovasculaires. Cependant, plusieurs barrières au contrôle glycémique persistent et ce dernier demeure sous-optimal chez une majorité de patients. Le calcul des glucides pour la détermination du bolus prandial d'insuline est une tâche relativement complexe associée à un pourcentage d'erreur élevé. Le développement de nouvelles avenues thérapeutiques comme le PA s'avère prometteur pour améliorer le contrôle glycémique dans diverses situations, mais le développement de stratégies efficaces pour les repas demeure nécessaire. Par ailleurs, l'hypoglycémie est l'une des barrières les plus importantes à l'optimisation du contrôle glycémique et son impact sur la qualité de vie des patients est majeur. Sa fréquence demeure élevée et l'adhésion aux recommandations n'a que peu été examinée. De plus, les recommandations découlent d'études réalisées dans les années 1980 - début 1990, avant l'arrivée des nouvelles insulines et de la thérapie par pompe à insuline, et avant le DCCT (intensification de l'insulinothérapie). À notre connaissance, l'efficacité du traitement dans les conditions actuelles d'insulinothérapie intensive n'a pas été examinée.

L'**objectif général** de ce projet de doctorat est donc, en premier lieu, d'examiner si le PA peut permettre d'amenuiser le fardeau du calcul des glucides sans dégradation du contrôle glycémique postprandial et, en second lieu, d'examiner chez des patients atteints de DT1 l'adhésion aux recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie et l'efficacité de ce traitement.

Pour le **premier volet** de cet objectif, nous avons réalisé une première étude par questionnaire Web pour examiner les pratiques et les attentes des patients relativement au calcul des glucides ainsi qu'une revue de la littérature portant sur le contrôle glycémique prandial en contexte de PA ainsi que trois études d'intervention pour tester l'efficacité et la sécurité d'une stratégie simplifiée de bolus prandial en contexte de PA. Les **hypothèses** se rattachant à ce premier volet sont que les patients considèrent le calcul des glucides difficile et qu'ils ont des attentes élevées

envers les nouvelles technologies pour simplifier le calcul des glucides, et qu'une stratégie simplifiée de bolus d'insuline au repas basée sur une catégorisation du repas dans un contexte de PADH permettra d'amenuiser le fardeau du calcul des glucides sans dégradation du contrôle glycémique et que cette stratégie demeure sécuritaire même lors d'erreurs de catégorisation du repas.

Les *objectifs spécifiques* se rattachant à cette hypothèse sont :

1. Caractériser les patients adultes atteints de DT1 traités par insulinothérapie intensive en terme de: 1) pratiques et difficultés rencontrées relativement au calcul des glucides et 2) perceptions et attentes relativement au calcul des glucides (Étude Q Web – Calcul des glucides)
2. Examiner les stratégies actuelles de simplification du contrôle glycémique postprandial en contexte de PA avec ou sans thérapie complémentaire chez les enfants et les adultes atteints de DT1 et examiner les facteurs et les défis qui affectent le contrôle glycémique postprandial (Revue de littérature).
3. Comparer l'efficacité du PADH combiné à l'annonce des repas et du contenu en glucides, le PADH combiné à l'annonce des repas (stratégie simplifiée) et le traitement conventionnel par pompe à insuline pour réguler la glycémie postprandiale chez des adultes avec DT1 (Étude CLASS05).
4. Examiner, en conditions de « vie réelle » non contrôlées, l'efficacité du PA (PASH et PADH) combiné à une stratégie simplifiée semi-quantitative de catégorisation du repas comparativement au traitement par pompe à insuline pour le contrôle glycémique (Étude CLASS10).
5. Tester l'effet sur le contrôle glycémique postprandial d'une mauvaise catégorisation du repas dans le cadre de la stratégie de bolus simplifié combinée au PADH (Étude CLASS-Safety).

Ainsi, nous pensons que la simplification du calcul des glucides, par exemple avec le PA, pourrait améliorer le contrôle glycémique postprandial en réduisant les fluctuations glycémiques qui contribuent substantiellement au contrôle glycémique global. D'un autre côté, nous pensons

que le traitement de l'hypoglycémie peut également avoir un impact important sur les fluctuations glycémiques. Une seconde hypoglycémie ou une hypoglycémie prolongée pourraient survenir dans le cas d'un traitement insuffisant tandis qu'une hyperglycémie pourrait survenir dans le cas d'un traitement excessif. Un traitement inefficace de l'hypoglycémie pourrait donc entraver l'amélioration du contrôle glycémique par le biais de ces fluctuations glycémiques.

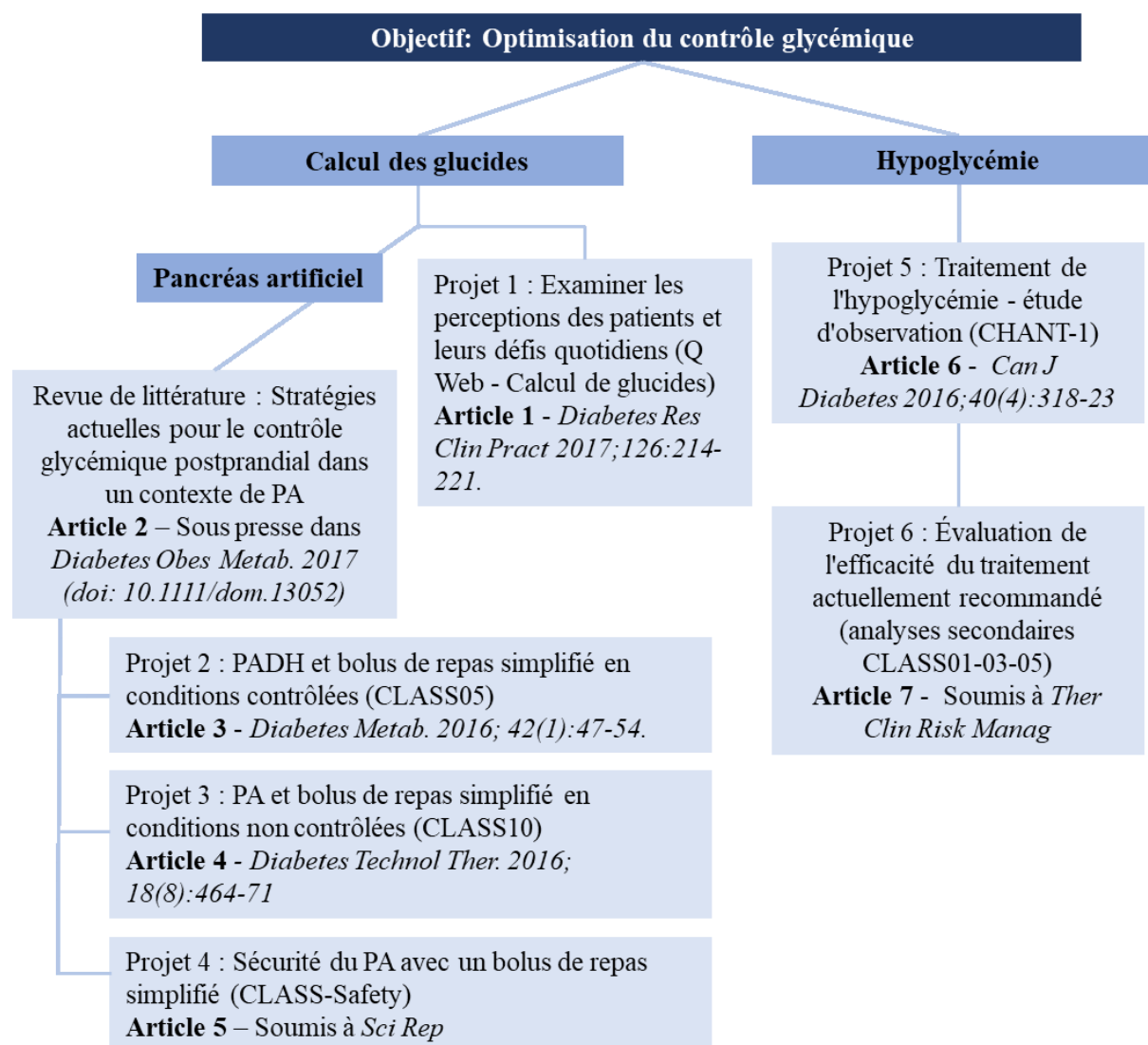
Pour le **second volet** de cet objectif, nous avons donc réalisé des analyses secondaires à partir d'une étude d'observation ainsi qu'une seconde analyse à partir de trois études comparant le PA à la thérapie par pompe à insuline. Les **hypothèses** émises sont : 1) qu'une majorité de patients atteints de DT1 ne respecte pas les lignes directrices pour le traitement nutritionnel de l'hypoglycémie légère à modérée et que les patients qui ne respectent pas les recommandations présentent un profil cardiométabolique et de contrôle glycémique (HbA1c) défavorables et 2) que le traitement actuellement recommandé pour traiter l'hypoglycémie légère à modérée ne suffit pas pour que la glycémie remonte  $> 4,0$  mmol/L en 15 minutes chez une majorité de patients traités par pompe à insuline et que le surpoids et un moins bon contrôle glycémique sont associés à une efficacité moindre du traitement.

Les **objectifs spécifiques** se rattachant à cette hypothèse sont :

1. Décrire le traitement nutritionnel de l'hypoglycémie chez les patients adultes atteints de DT1 et comparer les caractéristiques des participants qui suivent les recommandations aux caractéristiques de ceux qui ne les suivent pas (Analyses secondaires de l'étude d'observation CHANT-1).
2. Examiner l'effet du traitement de l'hypoglycémie, tel que recommandé dans les lignes directrices, sur la glycémie plasmatique post-traitement chez des patients atteints de DT1 traités par PSCI et explorer les facteurs associés avec l'efficacité du traitement (Analyses secondaires des études CLASS01, CLASS03 et CLASS05).

## Chapitre 4 Méthodologie

En résumé, cette thèse repose d'abord sur une étude basée sur un questionnaire web (Q Web – Calcul des glucides), sur une revue de littérature et sur trois études d'intervention avec le PA (CLASS05 – 10 – Safety), puis sur des analyses secondaires de l'étude CHANT-1 et des analyses secondaires de trois études de PA (CLASS01 – 03 – 05). La Figure 18 représente la schématisation de ces études et des articles qui en découlent.



**Figure 18.** Sommaire des études et des manuscrits inclus dans cette thèse de doctorat

La présente section présente un survol de la méthodologie de chacun des projets inclus dans cette thèse. Plus de détails sont présentés dans les sections de méthodes de chaque article respectif. Toutes les études présentées ont été approuvées par le comité d'éthique de l'IRCM et dans tous les cas, les participants ont fourni un consentement éclairé avant de débiter l'étude par la signature du formulaire de consentement (pour le questionnaire en ligne, il y avait une page de consentement avant le début du questionnaire).

### **PROJET 1: Étude Q-Web Calcul des glucides (Chapitre 5 – Article 1)**

*Objectif* : Caractériser les patients en terme de; 1) Habitudes relatives au calcul des glucides et au traitement du diabète et 2) Perceptions et attentes relatives au calcul des glucides.

*Population à l'étude* : Le recrutement des participants a été effectué parmi la clientèle des cliniques externes et des centres de jour du diabète du CHUM et de l'IRCM, de la clinique de DT1 de l'IRCM et de la banque de patients ayant déjà participé à d'autres projets de recherche à l'IRCM et qui ont confirmé leur volonté d'être contactés à nouveau pour des projets ultérieurs. Finalement, des démarches ont été effectuées auprès de Diabète Québec afin d'afficher sur leur site Web le lien vers le questionnaire de l'étude et d'envoyer un courriel à leurs membres les invitant à répondre au sondage.

Les *critères d'inclusion* sont : Hommes et femmes de  $\geq 18$  ans; avec DT1 ou DT2 sous insulinothérapie intensive avec de multiples injections d'insuline (insuline basale analogue) ou une pompe à insuline.

Les *critères d'exclusion* sont : Barrières linguistiques ou intellectuelles affectant les capacités à répondre au questionnaire.

*Déroulement de l'étude* : Le projet inclut un questionnaire Web qui a été rempli par le participant au moment et au lieu de sa convenance. Le questionnaire était en ligne (Web) via la Plateforme sécurisée de Survey Monkey®. Le questionnaire comportait des questions fermées à choix multiples ainsi que des échelles d'évaluation de Likert à 5 niveaux (fortement en désaccord, en désaccord, ni en accord ni en désaccord, en accord et fortement en accord). Le questionnaire comportait 30 questions, dont 3 questions à niveaux. Les questions étaient d'ordre

démographique ou encore relatives au traitement du diabète et au calcul des glucides. Le temps requis pour répondre au questionnaire était d'environ 15 à 20 minutes. Le questionnaire a d'abord été distribué à un sous-échantillon de 10 patients pour tester son application et reformuler certaines questions au besoin. Ce sous-échantillon de participants n'a pas été inclus dans les analyses.

*Analyses statistiques* : Afin de décrire la population à l'étude, les statistiques descriptives suivantes ont été effectuées : moyennes et écart-type pour les variables continues, distributions (n, %) pour les variables dichotomiques et catégorielles. En deuxième lieu, des tests de T de Student (variables continues) et des tests de Chi-Carré (variables en catégories) ont été effectués pour comparer les perceptions des participants selon diverses caractéristiques sociodémographiques.

## **PROJET de Revue de littérature (Chapitre 5 – Article 2)**

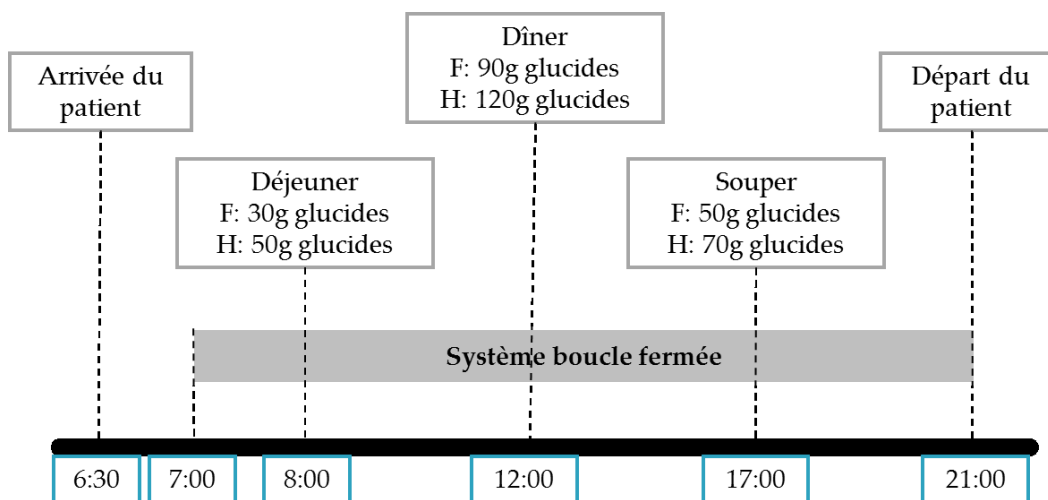
Une revue de littérature a été réalisée à partir de trois bases de données (PubMed, Medline et Google Scholar) entre décembre 2015 et avril 2017. Les mots-clés suivants ont été utilisés : *closed-loop*, *artificial pancreas* ou *bionic pancreas*, *automated insulin delivery*, et *type 1 diabetes* ou *insulin-dependent diabetes*, ainsi que *prandial bolus* et *meal*. Les références de certains articles clés ont également été explorées. Les études de simplification du contrôle glycémique postprandial correspondant aux critères suivants ont été incluses : article original en anglais ou en français, population à l'étude incluant des enfants ou des adultes atteints de DT1 et un devis qui incluait au moins un repas. Puisque plusieurs groupes ont publié plusieurs articles avec le même algorithme dans divers contextes, seul l'article le plus récent ou l'étude de plus grande envergure a été inclus dans cette revue. Les études de PASH et PADH sont présentées, mais les études sur simulateur uniquement non. Il s'agit d'une revue de littérature narrative décrivant les stratégies aux repas et leur effet sur le contrôle glycémique postprandial et cette revue ne couvre pas les aspects de programmation qui ont plutôt été couverts dans la revue de littérature d'El-Fathi et coll. (122). La revue de littérature traite d'abord des stratégies de simplification autour du repas et de leurs effets sur le contrôle glycémique postprandial. Ensuite, les défis dans l'atteinte d'un contrôle glycémique postprandial optimal relatifs aux composantes du PA ainsi qu'à son utilisateur sont discutés.

## PROJET 2 : Étude CLASS05 (Chapitre 5 – Article 3)

*Objectif* : comparer l'efficacité du PA combiné à l'annonce des repas et du contenu en glucides, le PA combiné à l'annonce des repas (stratégie simplifiée) et le traitement conventionnel de pompe à insuline pour réguler la glycémie chez des adultes atteints de DT1.

*Population à l'étude* : Douze adultes atteints de DT1 depuis  $\geq 1$  an et traités avec une pompe à insuline depuis  $\geq 3$  mois ont été recrutés à l'IRCM entre octobre 2013 et février 2014. Les participants avec une HbA1c  $\geq 12$  % ont été exclus. D'autres critères d'exclusion spécifiques sont présentés sur le site <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01930097>.

*Interventions de l'étude* : Nous avons réalisé une étude randomisée en chassé-croisé chez des adultes avec DT1 (Registre d'étude clinique: NCT01930097). Les 3 visites étaient séparées par 3 à 30 jours. Pour chaque visite d'intervention, les participants étaient admis à l'IRCM vers 6h30. Les patients devaient être à jeun depuis minuit le même jour. À l'admission, un cathéter a été installé dans une veine du bras pour les prélèvements sanguins. Des repas standardisés ont été servis à 8h00 (45g de glucides pour les hommes; 30g pour les femmes), à 12h00 (120g de glucides pour les hommes; 90g pour les femmes) et à 17h00 (70g de glucides pour les hommes; 50g pour les femmes) (Figure 19).



**Figure 19.** Schéma des interventions de l'étude CLASS05

Les patients avaient un choix de deux menus et ils ont consommé les mêmes repas pour les trois journées d'intervention. Entre les repas, les patients pouvaient faire des activités sédentaires

(lecture, télévision, jeux vidéo, etc.). Des prélèvements sanguins aux 20 minutes entre 7h00 et 21h00 ont permis de déterminer la glycémie plasmatique à l'aide d'un analyseur YSI2300 STAT Plus (Yellow Springs, USA). Si le patient ressentait des symptômes d'hypoglycémie et que la glycémie plasmatique était  $< 3,3$  mmol/L, 15g de glucose oral étaient administrés. En absence de symptômes, 15g de glucose oral étaient administrés si la glycémie était  $< 3,0$  mmol/L.

Lors des deux visites d'interventions avec PA, la glycémie était régulée avec un système en boucle-fermée à double hormone (PADH; insuline et glucagon). L'insuline Aspart (Novorapid<sup>®</sup>, Novo Nordisk) et le glucagon (GlucaGen<sup>®</sup>, Paladin) ont été administrés à l'aide de deux pompes (Accu-chek<sup>®</sup> Combo system, Roche Diagnostics). Les niveaux de glucose ont été mesurés à l'aide d'un système de SCG (Enlite sensor<sup>®</sup>, Medtronic) calibré avec un glucomètre. Les lectures de SCG ont été entrées manuellement dans un ordinateur toutes les dix minutes. L'ordinateur générait des recommandations pour les taux d'infusion d'insuline et/ou de glucagon et ces taux étaient manuellement entrés dans les pompes. Les recommandations pour les taux d'infusion étaient générées selon un algorithme prédictif testé dans une étude précédente (161).

Lors des visites avec la stratégie d'annonce des repas et des glucides (bolus complet), les bolus étaient calculés selon les ratios insuline/glucides individuels des patients. Le contenu en glucides des repas était entré dans l'algorithme, reflétant le calcul des glucides. Les ratios insuline/glucides des patients ont été vérifiés et, si nécessaire, ajustés avant le début de la première intervention. Lors des visites avec la stratégie d'annonce des repas (bolus simplifié), un bolus partiel préprandial basé sur l'estimation de la grosseur du repas (en termes de glucides) était administré. La grosseur des repas a été définie comme : contenu en glucides faible/usuel, soit 20 à 60g (bolus d'insuline pour 35g de glucides) ou contenu en glucides élevé, soit  $> 60$ g (bolus d'insuline pour 65g de glucides). Les ratios insuline/glucides individuels des patients étaient utilisés pour administrer le bolus prandial. La stratégie en boucle-fermée proposait ensuite les doses d'insuline selon les données de SCG. Lors des visites contrôles, la thérapie conventionnelle par pompe à insuline a été utilisée pour réguler la glycémie. Les patients ajustaient leurs doses d'insuline selon leur pratique habituelle, incluant des débits temporaires ou des bolus de correction. Les patients ont eu accès à leur glycémie capillaire et ont été avisés



de mesurer leur glycémie selon leur pratique usuelle. Le contenu en glucides des repas leur a été révélé afin qu'ils calculent leurs bolus selon leurs ratios insuline/glucides individuels.

*Analyses statistiques* : L'étude a été planifiée pour détecter une différence minimale entre les 2 interventions de 3,0 mmol/L.heure dans l'issue primaire (l'aire sous la courbe incrémentale de glucose 4h post-repas), ce qui équivaut à une différence de 0,8 mmol/L pour 4 heures. Les données d'une étude précédente suggèrent un écart-type de la différence appariée pour l'issue primaire de 3,2 mmol/L.heure. Après correction pour comparaisons multiples ( $\alpha = 0,05/3$ ), les calculs de puissance révèlent que 12 sujets sont nécessaires pour une puissance statistique de 80 %. Un modèle d'effet mixte contrôlant pour le niveau de glycémie initial et l'effet de la période a été utilisé pour les analyses. Une transformation de rang a été utilisée pour corriger en cas de distribution anormale.

### **PROJET 3 - Étude CLASS10 (Chapitre 5 – Article 4)**

*Objectif*: Examiner dans des conditions de “vie réelle” non contrôlées, l'efficacité d'une stratégie simplifiée semi-quantitative d'estimation du contenu en glucides du repas comparativement au calcul des glucides en contexte de pancréas artificiel chez des adultes atteints de DT1.

*Population à l'étude* : Douze adultes avec DT1 depuis  $\geq 1$  an et traités avec une pompe à insuline depuis  $\geq 3$  mois ont été recrutés à l'IRCM entre mai et octobre 2015. Les participants avec une HbA1c  $\geq 12$  % ont été exclus. D'autres critères d'exclusion spécifiques sont présentés sur le site <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02490098>.

*Interventions de l'étude* : Nous avons réalisé une étude randomisée en chassé-croisé à 5 traitements chez des adultes atteints de DT1 (Registre d'étude clinique: NCT02490098). Cinq interventions ont été réalisées : 1) PASH et bolus basé sur le calcul des glucides, 2) PASH et stratégie simplifiée de bolus de repas, 3) PADH et bolus basé sur le calcul des glucides, 4) PADH et stratégie simplifiée de bolus de repas, 5) traitement conventionnel par pompe à insuline. Les visites étaient séparées par 0 à 30 jours (Registre d'étude clinique: NCT02490098). Les interventions, d'une durée de 15 heures, se sont déroulées dans le quotidien du patient. Un intervenant se présentait avant le début du test au domicile du participant, installait la pompe à

insuline (PASH) ou les deux pompes (PADH). Le participant était ensuite libre de ses activités et pouvait manger ce qu'il souhaitait, mais il devait consommer un minimum de trois repas. L'intervenant suivait le participant tout au long de la journée et les lectures de SCG ont été entrées manuellement dans un ordinateur toutes les dix minutes puis les taux d'infusion suggérés par l'algorithme étaient manuellement entrés dans les pompes. Les recommandations pour les taux d'infusion étaient générées selon l'algorithme prédictif testé précédemment (161), mais dont le niveau d'agressivité d'infusion d'insuline post-repas avait été modifié. La stratégie simplifiée de bolus avait été enseignée aux participants et ces derniers choisissaient eux-mêmes la catégorie de repas pour lequel ils désiraient administrer un bolus d'insuline. Lors des visites contrôles, la thérapie conventionnelle de pompe à insuline a été utilisée pour réguler la glycémie. Les patients ajustaient leurs doses d'insuline selon leur pratique habituelle, incluant des débits temporaires ou des bolus de correction. Les patients ont eu accès à leur glycémie capillaire ainsi qu'aux données de SCG et ont été avisés de maintenir leurs pratiques usuelles. Les alarmes d'hypoglycémie du SCG et les modalités de traitement étaient laissées au choix du patient dans toutes les interventions afin d'examiner leurs pratiques dans un contexte non contrôlé de PA.

*Analyses statistiques:* L'issue primaire (glycémie moyenne) ainsi que les issues secondaires ont été examinées à l'aide de modèles d'effet mixte contrôlant pour le niveau de glycémie initial et l'effet de la période pour le PASH et le PADH avec la stratégie simplifiée de bolus et le bolus basé sur le calcul des glucides. Une transformation de rang a été utilisée pour corriger en cas de distribution anormale. Les données sont présentées en médiane [écart interquartile] ou moyenne – écart-type. Il s'agit d'une étude pilote pour examiner la faisabilité et l'efficacité potentielle de la stratégie simplifiée en conditions non contrôlées. La puissance de l'étude est insuffisante pour l'issue primaire.

#### **PROJET 4 - Étude CLASS-Safety (Chapitre 5 – Article 5)**

*Objectif:* Examiner la sécurité, en conditions contrôlées, de la surestimation du bolus de repas (mauvaise catégorisation) en contexte de PADH avec une stratégie simplifiée semi-quantitative d'estimation du contenu en glucides du repas chez des adultes atteints de DT1.

*Population à l'étude :* Vingt adultes avec DT1 depuis  $\geq 1$  an et traités avec une pompe à insuline depuis  $\geq 3$  mois ont été recrutés à l'IRCM entre janvier 2016 et mars 2017. Les participants avec

une HbA1c  $\geq$  12 % ont été exclus. D'autres critères d'exclusion spécifiques sont présentés sur les sites <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02626936> et <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02798250>.

*Interventions de l'étude* : Nous avons réalisé deux études randomisées (n = 10 par étude) en chassé-croisé à 2 traitements chez des adultes atteints de DT1 dans un contexte de PADH combiné à la stratégie simplifiée de bolus prandial.

- a) Étude de repas de 75 g de glucides : 1) bolus adéquatement estimé ou 2) bolus surestimé.
- b) Étude de repas de 45 g de glucides : 1) bolus adéquatement estimé ou 2) bolus surestimé.

Les visites d'intervention étaient séparées par 0 à 14 jours. (Registres d'étude clinique: NCT02626936 et NCT02798250). Lors des visites d'intervention, les patients se présentaient à l'IRCM à 7h00, à jeun depuis minuit le jour même. Les pompes de l'étude étaient installées et le PA était initié. Un repas standardisé était servi à 9h00 (45 g ou 75 g selon l'étude). Ensuite, les patients pouvaient faire des activités sédentaires (lecture, télévision, jeux vidéo, etc.) et l'étude se terminait à 13h00. Le bolus de repas était donné 10 minutes avant le début du repas il était déterminé et administré par l'intervenant selon la randomisation (adéquatement catégorisé ou surcatégorisé).

Nous avons ensuite réalisé des études virtuelles pour reproduire ces deux études en ajoutant une intervention avec sous-estimation, et nous avons testé les mêmes comparaisons dans le contexte d'un repas de 105g. Les études virtuelles *in silico* ont été réalisées à l'aide de la Plateforme de Développement pour les Algorithmes de Pancréas Artificiel (220). Ce système était connecté par nuage informatique au même algorithme de prédiction que celui utilisé dans les essais cliniques et les interventions virtuelles suivaient le même protocole que décrit précédemment. Les essais virtuels ont été réalisés chez 15 sujets avec DT1 dont les réponses glycémiques ont été modélisées à partir de patients réels (133).

*Analyses statistiques*: L'issue primaire (temps passé avec une glycémie < 4,0 mmol/L) ainsi que les issues secondaires ont été examinées à l'aide de modèles d'effet mixte contrôlant pour le niveau de glycémie initial et l'effet de la période.

## **PROJET 5: Analyses secondaires - Étude CHANT-1 (Chapitre 5 – Article 6)**

L'étude CHANT-1 incluait 124 adultes atteints de DT1 recrutés entre 2011 et 2013 à l'IRCM. L'objectif de cette étude était d'explorer si la prise d'une collation en soirée était associée à une survenue moindre d'hypoglycémies nocturnes modérées chez les patients avec DT1 adultes sous insulinothérapie intensive avec des analogues de l'insuline (215).

*Critères d'inclusion:* Hommes et femmes de  $\geq 18$  ans; être apte à donner un consentement éclairé; avec DT1 depuis  $\geq 6$  mois; sous insulinothérapie intensive avec de multiples injections d'insuline (insuline basale analogue) ou une pompe à insuline.

*Critères d'exclusion :* Incapacité mentale, refus ou barrières linguistiques pouvant affecter la compréhension adéquate ou la coopération à l'étude; antécédents d'hypoglycémies sévères (nécessite l'aide d'une tierce personne pour corriger l'hypoglycémie (12) dans les 3 derniers mois; > 3 épisodes d'hypoglycémies sévères dans les 12 derniers mois); grossesse.

Le projet incluait deux visites à l'IRCM :

Visite 1 (Durée approximative : 1 heure 30)

- Explication et signature du formulaire de consentement
- Visite médicale (vérification des critères d'inclusion, traitement)
- Prise de sang
- Questionnaires
  - Données sociodémographiques et histoire médicale incluant les épisodes d'hypoglycémie
  - Peur des hypoglycémies : mesure de Cox (221)
  - Perception des hypoglycémies: mesure de Clarke (222)
  - Bien-être : questions de l'Organisation Mondiale de la Santé (223)
  - Raisons de la prise de collations en soirée
- Mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille et de hanches)
- Explication du journal alimentaire et du journal de glycémies
- Installation et explication de l'accéléromètre

Visite 2 (Durée approximative : 1 heure; environ 7 jours après la visite 1)

- Récupération et révision du journal alimentaire

- Récupération du journal de glycémies
- Récupération de l'accéléromètre
- Mesure de la composition corporelle

*Objectifs des analyses secondaires :* 1) Décrire le traitement nutritionnel de l'hypoglycémie chez les patients adultes atteints de DT1; 2) Comparer les caractéristiques des participants qui suivent les recommandations aux caractéristiques de ceux qui ne les suivent pas.

*Variables incluses dans ces analyses secondaires :* À la visite 1, la pression artérielle, l'hémoglobine glyquée, le profil lipidique, le poids corporel et la circonférence de la taille ont été mesurés selon des protocoles standardisés. L'indice de masse corporelle a été calculé ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Les patients devaient également compléter un journal alimentaire de 72 heures ainsi qu'un journal des doses d'insuline et de glycémies durant cette même période. Une nutritionniste expliquait aux participants comment compléter ces documents. Pour s'assurer d'une collecte de données similaires chez tous les participants, seules deux journées complètes (48 heures) ont été utilisées dans ces analyses. Les participants étaient avisés de maintenir leurs habitudes usuelles de traitement, d'alimentation et d'activité physique. Les données sociodémographiques et la fréquence usuelle d'hypoglycémie ont été collectées à l'aide de questionnaires autoadministrés. Les perceptions des symptômes d'hypoglycémie ont été examinées à l'aide du questionnaire de Clarke (222). Le questionnaire de la peur des hypoglycémies a été autoadministré pour quantifier la peur de l'hypoglycémie selon deux sous-échelles de comportement et d'inquiétude (221). À la visite 2, les participants ont rapporté les journaux alimentaires et les journaux de glycémie et de doses d'insuline. Une nutritionniste a révisé tous les journaux alimentaires avec les participants et en a effectué l'analyse avec le logiciel Food Processor SQL (v. 10.8; ESHA Research, Salem, Oregon, USA) basé sur le fichier canadien des éléments nutritifs 2007. Les apports caloriques et en macronutriments ont été dérivés des journaux alimentaires. À la visite 1 ou à la visite 2, un endocrinologue a colligé l'histoire médicale, la présence de complications associées au diabète et l'usage de médication.

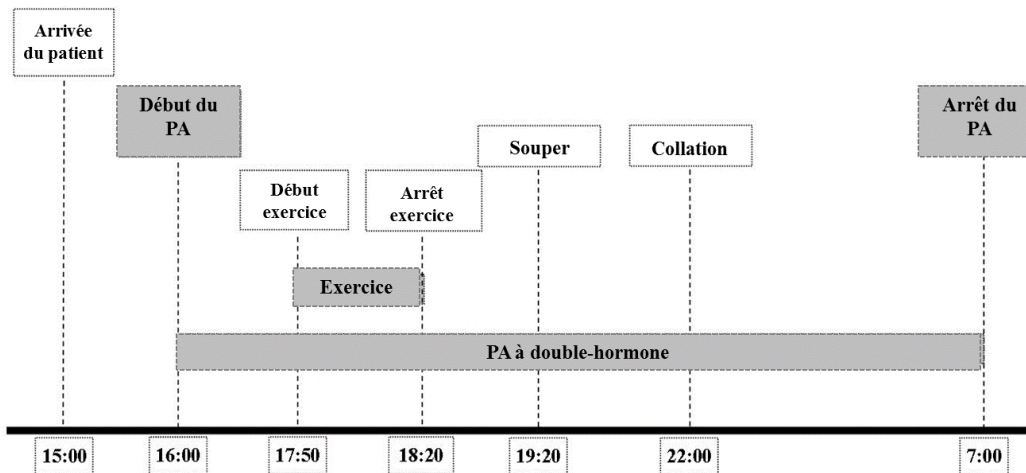
*Épisodes d'hypoglycémie:* Les patients devaient documenter leurs épisodes d'hypoglycémie dans un carnet de glycémie et de doses d'insuline. Ils devaient noter la valeur de glycémie, l'heure, l'absence ou la présence de symptômes (oui ou non). Certains patients ont rapporté et

traité des hypoglycémies avec symptômes malgré une glycémie > 4,0 mmol/L. Ces épisodes ont tout de même été inclus dans les analyses. Les caractéristiques suivantes des épisodes d'hypoglycémie ont pu être compilées à partir du journal de glycémies et du journal alimentaire : valeur de glycémie au moment de l'hypoglycémie, présence ou non de symptômes, temps écoulé avant la prise du traitement ou d'un repas, les apports nutritionnels pour le traitement. Ce dernier inclus la consommation d'aliments ou la prise d'un repas, le groupe alimentaire et la composition nutritionnelle. Nous avons considéré que le participant avait traité son épisode d'hypoglycémie si un traitement était pris dans les 15 minutes suivant la mesure de glycémie. Un traitement adéquat a été défini comme la consommation de 10 à 20g de glucides. Si moins de 10g ou plus de 20g étaient consommés, l'épisode était respectivement considéré comme sous-traité ou surtraité. Si aucune prise alimentaire n'était enregistrée dans les 15 minutes suivant la prise de glycémie, l'épisode était considéré comme non traité. Seul le traitement initial a été considéré.

*Analyses statistiques:* Afin de décrire la population à l'étude et les épisodes d'hypoglycémie ainsi que leur traitement, les statistiques descriptives suivantes ont été effectuées : moyennes et écart-type pour les variables continues, distributions (n, %) pour les variables dichotomiques et catégorielles. Les différences entre les participants selon le traitement de l'hypoglycémie (adéquat ou surtraitement) ont été examinées par des tests de T ou de Chi-carré.

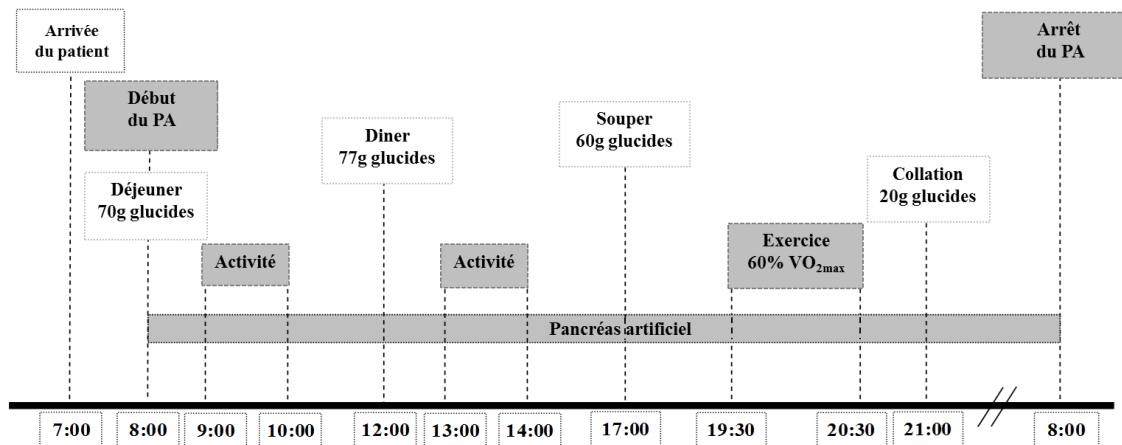
### **PROJET 6: Analyses secondaires Études CLASS01 – 03 – 05 (Chapitre 5 – Article 7)**

L'étude CLASS01 (NCT01297946) avait pour objectif de déterminer si le PADH permettait d'améliorer le contrôle glycémique comparativement au traitement conventionnel par pompe à insuline (133). Il s'agissait d'une étude randomisée en chassé-croisé comparant le traitement conventionnel par pompe à insuline au PADH chez 15 patients atteints de DT1. Chaque intervention durait 15 heures (de 16:00 à 7:00) incluant une séance d'exercice en soirée, un repas du soir de taille moyenne et une collation en soirée (Figure 20). Les patients passaient ensuite la nuit à l'IRCM.



**Figure 20.** Schéma du déroulement des interventions de l'étude CLASS01

L'étude CLASS03 (NCT01754337) avait pour objectif d'investiguer les bénéfices de l'ajout de glucagon dans le PA en comparant le PASH, le PADH et le traitement conventionnel par pompe à insuline (128). Il s'agissait d'une étude randomisée en chassé-croisé comparant les trois traitements chez 30 patients atteints de DT1 (adolescents et adultes). Chaque intervention durait 24 heures (de 8:00 à 8:00) incluant deux séances d'activité légère, une séance d'activité physique en soirée et trois repas standardisés ainsi qu'une collation de soirée (Figure 21).



**Figure 21.** Schéma du déroulement des interventions de l'étude CLASS03

L'étude CLASS05 a été présentée ci-haut (NCT01930097) (132).

*Objectif des analyses secondaires* : Examiner l'effet du traitement de l'hypoglycémie, tel que recommandé dans les lignes directrices, sur la glycémie plasmatique post-traitement chez des patients atteints de DT1 traités par pompe à insuline et explorer les facteurs associés avec l'efficacité du traitement.

*Variables incluses dans ces analyses secondaires* : Les données de l'intervention contrôle (traitement conventionnel par pompe à insuline) des trois études de PA ont été combinées. Les variables suivantes avaient été mesurées selon des protocoles standardisés et ont été incluses dans les analyses : âge, durée du diabète, indice de masse corporelle, HbA1c, dose totale et dose basale d'insuline quotidienne. Durant les interventions contrôle, les patients ajustaient leur débit d'insuline et mesuraient leur glycémie capillaire selon leurs pratiques usuelles. La glycémie plasmatique était mesurée aux 20 ou 30 minutes à partir d'un échantillon sanguin avec l'analyseur de glycémie YSI2300 STAT Plus (Yellow Springs, Ohio, USA). Le taux de prélèvement et d'analyse était augmenté aux 10 minutes lorsque la glycémie capillaire était < 3,6 mmol/L. L'hypoglycémie était définie dans toutes les études comme une glycémie plasmatique < 3,3 mmol/L avec symptômes ou < 3,0 mmol/L sans symptômes. En présence de symptômes importants, les participants pouvaient demander un traitement à une glycémie plasmatique plus élevée. Le traitement de l'hypoglycémie était supervisé et standardisé : 16-21g de glucides (quatre comprimés de dextrose Dex4® ou 200 ml de jus de fruits pur) ont été donnés puis la glycémie plasmatique était mesurée après 15 minutes, et un second traitement était donné si la glycémie demeurait sous le seuil de traitement initial. Un seuil plus bas que le seuil usuel d'hypoglycémie a été utilisé dans ces études pour permettre d'évaluer le temps passé < 4,0 mmol/L dans les études de PA.

*Analyses statistiques*: Pour réaliser les analyses, une interpolation linéaire des données de glucose sanguin a été réalisée pour produire des estimés de glycémie plasmatique sur une échelle d'une minute. Les valeurs ont été calculées une heure avant et une heure après le traitement. Le temps requis pour que la glycémie remonte  $\geq 3,0$ ,  $\geq 3,3$  et  $\geq 4,0$  mmol/L suivant le traitement a été calculé. Des analyse de régression à l'aide de modèles linéaires généralisés ajustés pour la valeur de glycémie au moment du traitement ( $<$  ou  $\geq 3,2$  mmol/L) ont été réalisées pour examiner l'association entre les caractéristiques des participants et le temps pour que la glycémie se normalise ( $\geq 4,0$  mmol/L) post-traitement.



## **Chapitre 5 Résultats**

**5.1 Article 1: Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes – Results from an online survey**

Article publié dans Diabetes Research and Clinical Practice 2017; 126:214-221.

## **Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes – Results from an online survey**

Andréanne Fortin<sup>1-2</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1-5</sup>, Amélie Roy-Fleming<sup>1-2</sup>, Katherine Desjardins<sup>1</sup>, Anne-Sophie Brazeau<sup>5</sup>, Martin Ladouceur<sup>4</sup>, **Véronique Gingras<sup>1-2</sup>**

<sup>1</sup> Institut de Recherches Cliniques de Montréal, 110 Pins Avenue West, H2W 1R7, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup> Department of nutrition, University of Montréal, Montreal, 2375 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, H3T 1A8, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup> Montreal Diabetes Research Center (MDRC), 900 Saint-Denis, H2X 0A9, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup> Research Center of the University of Montréal Hospital Center (CRCHUM), 900 Saint-Denis, H2X 0A9, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup> Division of Experimental Medicine, McGill University, 1110 Pins Avenue, H3A 1A3, Montreal, Quebec, Canada

**Running title:** Diabetes and carbohydrate counting

**Corresponding author:** Véronique Gingras, DtP, MSc.

## **Abstract**

**Aims:** Characterize adult patients with diabetes on intensive insulin therapy in terms of: (a) practices and perceived difficulties relative to carbohydrate counting (CC) and diabetes treatment, and (b) their perceptions and expectations relative to CC.

**Methods:** Participants completed a 30-question web-based questionnaire.

**Results:** Participants with type 1 diabetes (T1D) and using CC as part of their treatment plan (n = 180) were included in this analysis. Participants were predominantly women (64%), aged  $42 \pm 13$  years old and had diabetes for  $22 \pm 13$  years. A large proportion of participants reported being confident in applying CC (78%) and considered precise CC as being important for glycemic control (91%), while only 17% reported finding CC difficult. Despite the low perceived difficulty associated with CC, many specific difficulties were encountered by patients such as the perception that glycemia fluctuates even with appropriate CC and that CC complicates the management of diabetes. A larger proportion of participants with a lower level of education (< university degree) and current or history of depression reported not feeling confident in applying CC. Most respondents believed that new technologies could facilitate CC (57%) and would be interested in such technology (62%).

**Conclusions:** Although a majority of participants reported being confident in applying CC, many difficulties and constraints associated with CC have been identified. These results highlight that patients with a lower level of education and with a history or current depression could benefit from specific CC education strategies. Future studies should examine the efficacy of technology tools to facilitate CC.

## Introduction

Diabetes treatment aims for optimal glucose control to lower the risk of micro or macrovascular complications [1, 2]. Intensive insulin therapy using basal-prandial insulin regimen is the recommended treatment for most patients with type 1 diabetes. Patients are either on multiple daily injections (MDI) and receive basal insulin administered once or twice per day or on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and have insulin delivered continuously throughout the day. In both types of treatment, a bolus of insulin is generally administered with each food intake.

Postprandial glycaemic excursions are a major determinant of overall glycaemic control [3]. The aim is, for most patients, to maintain 2-h postprandial glycaemia  $<10.0$  mmol/L [4]. Patients need to adjust the insulin dose to the dominant factor of post-prandial glucose excursion that is the quantity of carbohydrate ingested. This method is referred as carbohydrate counting (CC) [5–7]. In the context of intensive insulin therapy, patients need to calculate the quantity of carbohydrates included in their meal or snack and, based on their insulin-to-carbohydrate ratio, determine the appropriate insulin bolus to give. A precise CC is therefore essential to achieve optimal postprandial glucose control and minimize the risk of administering an insulin dose that is too high or too low, that would result respectively in hypoglycemia or hyperglycemia [3, 8]. Indeed, a meta-analysis including 5 studies conducted in the adult population with type 1 diabetes using CC revealed a significantly lower glycosylated hemoglobin by 0.64 percent point compared to patients using alternative advices [9]. In addition, within patients using CC, an accurate CC is associated with an improved glycaemic control [10, 11]. However, many other factors can also lead to glycaemic variations and can be puzzling for patients, including the effect of other nutrients (e.g. fat, proteins or fiber), recent physical activity practice, alcohol consumption, stress, infections, previous hypoglycemia, etc. [12, 13].

Moreover, CC requires a certain knowledge, discipline and precision which implicates identifying carbohydrate containing foods, estimating portion sizes and reading nutrition labels of packaged products. Thus, accurate CC can be a challenging task. A study in adults with type 1 diabetes found a mean error of 15 g of carbohydrate per meal, representing approximately 20% of the meal content [10] while a second study showed a tendency, in children and

adolescents, to underestimate the carbohydrate content of larger meals and overestimate snacks [14]. Whether patients voluntarily avoid counting all their carbohydrates, over-simplify the calculation to reduce treatment burden, lack knowledge on the amount of carbohydrates in food or have a difficulty in evaluating it remains unknown.

Very limited data is available about patient's level of confidence and perceived level of difficulty with CC. While Souto et al. showed that a majority (77%) of type 1 diabetic participants reported not having any difficulty with CC [15], Lancaster et al. showed that many patients find CC inconvenient and not fitting with their variable lifestyle [16]. Yet, no study has looked specifically at the difficulties that patients encounter daily. Furthermore, new strategies or technologies (e.g. new insulin pumps or web-based applications) could possibly alleviate or simplify CC and ease the life of patients while improving their glycemic control. However, we have no information about patient's perception and expectations in relation with the potential ability of emerging technologies to simplify this aspect of their treatment.

Identifying specific difficulties and needs from patients would be helpful to improve clinicians' teaching strategies and develop appropriate tools to improve, simplify and facilitate CC. We thus performed a descriptive study that aimed to characterize type 1 diabetes patients, with intensive insulin therapy, in terms of (1) practices and perceived difficulties regarding CC and diabetes treatment, and (2) perceptions and expectations towards CC. We hypothesized that patients would encounter important challenges for CC and have high expectations towards new technologies to reduce CC burden.

## **Subjects, materials and methods**

### **Participants**

Adults with diabetes were invited to complete an online survey in French or English through; (1) the diabetes clinics from the *Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM)* and the *Montreal University Hospital Center* during the routine care of patients, (2) the clinical research database of patients from the IRCM and (3) an advertisement via the Website and the social media site (Facebook) of *Diabète Québec*, the provincial diabetes organization. Exclusion criteria were; language or intellectual barriers affecting the ability to complete the questionnaire.

Prior to completing the survey, all subjects electronically gave their consent. Ethical approval was obtained from the IRCM ethic review board. As an incentive to participate to the survey, an electronic tablet was drawn between all the participants. To exclude the possibility of having a participant complete the questionnaire more than once, only one questionnaire by IP address was accepted.

### **Questionnaire and data collection**

This study consists of a web-based questionnaire specifically developed for this study and filled by participants between September 1st, 2015 and March 15th, 2016. The questionnaire was designed by health care professionals and was based on clinical experiences regarding the challenges and barriers faced by patients. The questionnaire was created using the Survey Monkey® Gold platform. It included 30 questions, three of which contained 7, 12 and 5 sub questions each. The questions were closed questions: either multiple choices questions or Likert-type scales with 5 levels (strongly disagree; disagree; neither agree nor disagree; agree; strongly agree). One open-ended question assessed any additional difficulties perceived by patients. The first 6 questions were related to socio-economic status and demographics. Diabetes complications as well as HbA1c values were self-reported by participants. The following 9 questions were related to general diabetes management and practices while the 13 subsequent questions were specifically assessing practices and perceptions towards CC, and finally, the last two questions were related to expectations relative to technology in diabetes care. A pre-test was conducted with five patients with type 1 diabetes and minor edits to the questionnaire were then performed. These 5 participants were not included in the analysis. Approximately 15 min were required to complete the questionnaire. The full version of the questionnaire (English and French version) is available as supplementary material.

### **Statistical analysis**

Results from the survey were extracted and converted to an Excel file from the Survey Monkey® web page. Descriptive statistics (mean and standard deviation (SD) for continuous variables or percentage for categorical variables) were computed for the socio-economic status and demographics (Table 1). Differences between participants according to whether they feel

confident or not and whether they find CC difficult or not were examined with general linear models (continuous variables) or Chi-Squared tests (frequency distributions). The McNemar test was performed to examine specific difficulties relative to CC that were reported by participants (Table 2). For analysis purposes, answers “never” and “sometimes” were grouped as “no”, and answer “always” was defined as “yes”. Also, for the Likert-type scale questions, dichotomous groups were computed based on the answers. For example, when participants reported being “confident” or “very confident”, they were categorized as being “confident”, and when they reported being “not at all confident”, “a little confident” or “moderately confident”, they were categorized as “not confident”. The same grouping was performed for other Likert-type questions (perceived level of difficulty and importance of CC for glycemic control). The complete division of the Likert scale answers is available as supplementary material. Frequency distributions (%) were used in Figs. 1 and 2. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 23.0 (SPSS 23, Inc, 2015) and statistical significance was defined as  $p \leq 0.05$ .

## Results

A total of 307 participants consented and completed the survey. Of these participants, 95 were excluded because CC was not part of their regular treatment plan (they were not adapting the insulin doses to the carbohydrate content of their meals or snacks) and an additional 5 were excluded because they were <18 years old. Of the remaining 207 participants, only the 180 participants with type 1 diabetes were included in the present analysis. Type 2 diabetic patients ( $n = 27$ ) were excluded since the number of respondents was much lower and participants were significantly different from T1D patients for multiple characteristics (e.g. age, diabetes duration, diabetes treatment, complications).

Subjects' characteristics are presented in Table 1. Participants were predominantly women (64%), aged  $42 \pm 13$  years old and had diabetes for  $22 \pm 13$  years. One third of participants reported a glycated hemoglobin value at their latest testing  $\leq 7\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol). They were mainly living in urban area (85%). Almost half the participants (49%) had a university degree or above and 96% of subjects were Caucasian. As for diabetes treatment, 46% were on CSII compared to 54% on MDI.



Looking at the tools patients use to facilitate CC, 89% read nutrition facts labels of packaged products to know their carbohydrate content and 35% consulted nutritive value tables or used carbohydrate factor tables when the product didn't have a nutrition facts label. Only 29% used measuring instruments to precisely quantify their portions, while 20% admitted regularly consuming processed products to have access to a nutrition facts label and facilitate CC. In addition, 42% of respondents reported having a revision of CC with a health professional in the previous year. Time since last revision of CC was not associated with reported HbA1c value ( $p = 0.14$ ).

Results from this survey also showed that a large proportion of adults with type 1 diabetes report being confident in incorporating CC into their daily life (78%) and consider precise CC as being important in improving the control of their glycemia (91%), while a small proportion of participants report finding CC difficult (17%). We examined the characteristics of participants in accordance with their level of confidence in applying CC. A greater proportion of participants with a high level of education (university degree and above) and no current or history of depression reported being confident in applying CC (86% vs. 69%;  $p = 0.006$  and 64% vs. 81%;  $p = 0.03$ , respectively). Participants with a history or current depression also found CC significantly more difficult than those without the disease (33% vs. 11%;  $p = 0.01$ ). No significant association was found between the participants' characteristics and whether they find CC important for diabetes management ( $p > 0.05$ ). Moreover, no significant association was found between the duration of diabetes or time since last CC revision and level of difficulty or confidence ( $p > 0.05$ ).

Table 2 presents, in order of importance, specific difficulties related to CC and the proportion of participants who reported facing them. Although a small proportion of participants affirmed finding CC difficult, a large proportion of participants reported facing challenges relative to CC. More than two thirds of participants stated that CC is difficult because they have the perception that glycemia fluctuates a lot despite CC and that CC complicates the management of diabetes. All difficulties described in Table 2 were statistically related to patient's global perception of difficulty with CC, except a single statement: CC prevents me from eating a variety of food

( $p \geq 0.05$ ). No additional CC difficulty from the list provided in the survey was mentioned in the open-ended question.

The main constraints of diabetes management from which patients would strongly or extremely like to be liberated from are presented in Fig. 1. The most important constraint is hypoglycemia management (78%), while CC falls fourth in order of importance (63%).

The use of technologies by participants to simplify CC and their perceptions towards its future implication in the facilitation or simplification of CC is presented in Fig. 2. The use of available technologies by participants appears to be uncommon, with only 9% using web-based or smartphone applications on a regular basis. Continuous glucose monitoring systems (CGMS), which captures more easily post-prandial glucose excursions than traditional self-blood glucose monitoring, are used by 26% of participants, a higher percentage than the 9% found in a previous study [17], possibly explained by the larger proportion of participants on CSII in this survey. Also, the subgroup of participants on CSII widely uses the additional functions of their pumps that facilitate the calculation of the insulin dose (e.g. bolus calculator), with 82% of participants using this function regularly. Moreover, participants on insulin pump therapy had a higher tendency to use a CGMS (54% vs. 3%;  $p < 0.001$ ) but were not using mobile or online applications more often ( $p > 0.05$ ). Finally, participants had positive expectations for the future of technology and its use to simplify CC, with 57% agreeing it could be useful. Of all the participants, 62% would also be interested in a new type of insulin pump that would require minimal CC (e.g. semi-quantitative size of a meal rather than CC), a proportion that increases to 77% when looking uniquely at participants that are already on CSII.

## **Discussion**

The results of the online survey revealed that a majority of participants are confident in applying CC daily, find CC important for diabetes management and don't find CC difficult. The perceived level of confidence was significantly associated with the education level and depression while the perception of difficulty was associated only with depression. When asked about the difficulties and constraints that come with CC, many obstacles arose with the most important

challenges faced by more than two thirds of participants identified as; the impression that glycemia fluctuates even with CC, and that CC complicates the management of diabetes.

There have been a limited number of studies so far that evaluated the level at which patients find CC difficult and their confidence in applying it on a daily basis. One study looked uniquely at type 2 diabetic patients [18] while other ones didn't identify the specific barriers encountered by patients. Our results were divergent from the study with type 2 diabetes patients which revealed that 66% of participants found CC difficult, but feasible [18]. On the other hand, Souto et al. showed that 77% of type 1 diabetic participants had no difficulty with CC, a percentage closer to our findings [15]. However, this study compared basic and advanced CC method and participants had three months of intensive nutritional counselling, possibly explaining the lower perceived difficulty. On the other hand, an additional study in type 1 diabetes revealed that the level of confidence is significantly associated with glycated hemoglobin level and that many find CC inconvenient and not fitting with their variable lifestyle [16]. Leung et al. conducted various focus groups (n = 19) and 26% of their participants reported a high confidence level in applying CC. Although this proportion of participants with a high level of confidence is quite different from the one reported in our study, two challenges that arose from the sessions were similar to our findings; eating outside of home and perceived lack of efficacy [19]. Overall, it is to be noted that other studies have determined that patients find CC difficult and some are less confident in its application, which reinforces the importance of finding adequate strategies to alleviate this struggle [16, 18, 19].

In contrast with other studies, our survey evaluated specific challenges associated with the perceived level of difficulty relative to CC. This information is important to tailor the interventions and specifically address these issues. The difficulty identified about determining the right dose of insulin to inject before a meal suggests patients would benefit from a revision of strategies that could help in some challenging scenarios like buffet dinner or long duration meals. Also, future ultra-fast acting insulins [20] could potentially allow, in some cases, to inject just at the end of the meal and could diminish some difficulty associated with CC. In addition, participants find it challenging to estimate the amount of insulin needed for meals higher in fat. Educating patients on CSII on the advanced functions of their pumps to spread the prandial

insulin bolus or a corresponding method for MDI patients, or even the option of adding additional insulin in some meal scenario, could help manage the late postprandial hyperglycemia associated with high fat meals [12, 21]. The other challenges identified by participants also support the need for more frequent discussion on CC to empower patients in more challenging situations specific to them, like eating at restaurants. Moreover, the first specific difficulty identified, which suggested that participants have the impression their glycemia fluctuates even with CC, indicates that, although they feel confident in using CC, they might make mistakes that would explain the fluctuations or, that even with precise CC, the multiple other factors affecting post-prandial glucose interfere on a regular basis with CC. Altogether, the specific difficulties identified suggest the need for improved CC education, which should include real-life scenarios as well as regular revision to increase patients' level of confidence [22, 23]. Our results also highlight that other constraints associated with diabetes need to be addressed, mainly hypoglycaemia management, as it was the main diabetes-related constraint reported by participants.

We also identified some characteristics significantly associated with a lower level of confidence in CC: present or history of depression and lower level of education defined by college education or below. There is a 3-fold increase in percentage of patients reporting that CC is difficult with history or current depression compared to those with no depression. This information supports the importance to tailor the intervention for CC for these participants by adapting CC education to the patient's health literacy and numeracy level, two essential concepts in self-management of diabetes [24] and also taking into account the high level of mental health problems observed in the adult population with type 1 diabetes [25]. A study by Cavanaugh highlighted the importance to develop programs and tools tailored for patients with lower numeracy level as they found that lower numeracy skills are associated with worsened perceived self-efficacy in diabetes management [26].

Duration of diabetes does not seem to affect the perceived level of confidence and difficulty in our study, or even CC accuracy, as found by a study performed by Brazeau et al. [10], which support the importance and benefit of reminders regarding tools that can facilitate CC. A majority (89%) of patients do report reading nutrition facts labels of packaged products, but

very few (35%) use alternative tools (e.g. glycemic index factors or food composition tables) to identify the carbohydrate content of a product without label. In addition, 20% admitted regularly consuming processed products to have access to a nutrition facts label and facilitate CC. This finding is consistent with a previous study showing that overemphasis on CC in patients' teaching could lead patients to choose pre-packaged processed foods in order to avoid difficulties encountered with CC [11]. However, excessive intake of pre-packaged processed foods can negatively influence dietary patterns [27, 28].

The proportion of patients currently using technology on a regular basis was fairly low, especially with regards to phone or web-based applications that are designed to facilitate CC. Greater promotion and advertisement of these tools, especially those that could target the main challenges identified, like eating at restaurants, might help increase their ability to apply CC efficiently. A major drawback is that most of these new applications are not well validated. However, despite low current use of these tools, there is an interest for them and thus opportunities in the development of adequate and validated applications for the future. Understanding the current barriers that participants face towards technology usage could allow the development of tools more tailored to their needs.

A purpose of this survey was also to evaluate if patients had an interest towards new technologies to reduce CC burden. Our results indicate that more than half of patients believe new technologies could facilitate CC and would be interested in using such technology. Developments of continuous glucose sensors and insulin infusion pumps have led towards "closed-loop" strategies to regulate glucose levels in patients with type 1 diabetes [29]. In a closed-loop strategy, the insulin pump infusion rate is altered based on a computer-generated recommendation that rely on continuous glucose sensor readings. Closed-loop glucose control is very efficient compared to conventional CSII in multiple conditions [29, 30] and various approaches have been tested for meal control with this strategy, including omission of meal boluses [31–33] or partial prandial boluses independent or partially dependent of CC, such as body-weight based boluses [34] or boluses based on semi-quantitative meal-size assessment [35, 36]. Our results indicate that patients would be interested in such technology especially if it could simplify or alleviate CC.

To our knowledge, this is the first study examining the specific difficulties that patients with type 1 diabetes face with CC and their specific level of confidence in applying this technique via a survey, reaching a large pool of participants. Using online survey is an efficient and low cost way to obtain patients perceptions and expectations but it conversely is exposed to recruitment and reporting biases [37]. Our sample is representative in terms of diabetes treatment, with 46% of participants on insulin pump, a value similar to the prevalence (44%) of patients on CSII found by a Canadian national study in 2016 [38]. Prevalence of micro and macrovascular complications (35% and 6%, respectively) as well as depression (23%) is corresponding to levels reported in similar cohorts of adults [25, 39]. However, with 96% of participants being Caucasian, the ethnic diversity of our population is far lower than the Canadian population [40], yet, this difference is to be expected considering that the prevalence of type 1 diabetes in Caucasians is much greater than any other ethnicity [41]. Moreover, the percentage of patients reporting reaching glucose control target (34% with HbA1c  $\leq$  7.0% ( $\leq$ 53 mmol/mol)) is higher than results found in other cohorts [39], including one in our research center [42]. We however didn't evaluate metabolic control with hypoglycaemia frequency or severity and if it had an impact on level of confidence or difficulty, which would be an interesting possibility for future work. On the other hand, our sample is fairly more educated than the national population, with a two-fold higher proportion of participants with a university degree or above (49%) [43]. Thus it is possible that difficulties and expectations for CC could be different in non-Caucasians, poorly controlled or less educated patients. Another limitation of this online study is that it probably selected patients that are more at ease with technologies by excluding the one not having access to Internet. Patients who aren't regularly using technologies could be more reluctant towards pumps or applications that aid CC and alternative strategies need to be designed for those patients too. Moreover, the questionnaire designed for this study was not extensively validated. It was pilot tested with clinicians and among 5 patients. It would also have been interesting to validate the questionnaire with a larger sample and to examine if answers corresponded to their usual behaviors.

Some limitations need to be considered in this study. First, this questionnaire examined only the sub-population of type 1 diabetes patients that use CC as part of their treatment plan with the objective to identify specific barriers and develop effective teaching strategies. Yet, it did not

allow exploring the perceptions of patients who do not use this technique. We acknowledge that it would have been interesting to understand why some patients do not use CC. In this case, a large proportion of the respondents who did not use CC had type 2 diabetes (87%) and did not use insulin (67%), situations in which CC is often not indicated. A complementary questionnaire targeting patients who don't use CC as part of their treatment plan could help understanding barriers for CC implementation. Moreover, a survey as a research method limits participants in their answers and the possibility to give feedback. Conducting focus groups with diabetic patients could now be an interesting addition to explore patients' needs and perceptions on how to overcome the identified barriers and their expectations and potential barriers to new technologies.

## **Conclusion**

In conclusion, although a majority of patient report being confident in applying CC daily, many specific difficulties and constraints associated with CC have been identified, such as the impression that glycemia fluctuates even with CC and that CC complicates the management of diabetes. Specific strategies might also be needed for patients with a lower level of education and with a history or current depression considering their lower perceived level of confidence. Overall, a low proportion of participants use available technologies for CC, but a high proportion of participants believe new technologies could facilitate CC and would be interested in using such technology. Future studies should examine the current barriers to technology usage, the efficacy of new technologies in improving patient's confidence, and improving CC accuracy and glucose control.

## **Sources of support**

This work is supported by J.A. De Sève Foundation to RRL. VG and RRL are research scholars of *Fonds de Recherche du Québec en Santé*.

## **Acknowledgments**

This work was supported by the J.A. deSève chair awarded to RRL. RRL and VG are research scholar of FRQS (*Fonds de Recherche du Québec en Santé*). We would also like to express our gratitude to *Diabète Québec* for their help with the recruitment. No potential conflicts of interest related to this article were reported.

## References

- [1] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 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* 329 (14), 1993, 977–986.
- [2] D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund, S.M. Genuth, J.M. Lachin, T.J. Orchard, et al., Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes, *N Engl J Med* 353 (25), 2005, 2643–2653.
- [3] G. Scavone, A. Manto, D. Pitocco, L. Gagliardi, S. Caputo, L. Mancini, et al., Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study, *Diabet Med: J Br Diabetes Assoc* 27 (4), 2010, 477–479.
- [4] Canadian Diabetes Association, Clinical practice guidelines for the prevention and the management of diabetes in Canada, *Can J Diabetes* 37 (Suppl 1), 2013.
- [5] M.J. Franz, J.P. Bantle, C.A. Beebe, J.D. Brunzell, J.L. Chiasson, A. Garg, et al., Nutrition principles and recommendations in diabetes, *Diabetes Care* 27 (Suppl 1), 2004, S36–S46.
- [6] M.J. Franz, M.A. Powers, C. Leontos, L.A. Holzmeister, K. Kulkarni, A. Monk, et al., The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults, *J Am Diet Assoc* 110 (12), 2010, 1852–1889.
- [7] Canadian Diabetes Association, Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada, *Can J Diabetes* 32 (Suppl 1), 2008.
- [8] R. Rabasa-Lhoret, J. Garon, H. Langelier, D. Poisson and J.L. Chiasson, 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* 22 (5), 1999, 667–673.
- [9] K.J. Bell, A.W. Barclay, P. Petocz, S. Colagiuri and J.C. Brand-Miller, Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2 (2), 2014, 133–140.



- [10] A.S. Brazeau, H. Mircescu, K. Desjardins, C. Leroux, I. Strychar, J.M. Ekoé, et al., Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract* 99 (1), 2013, 19–23.
- [11] S.N. Mehta, N. Quinn, L.K. Volkening and L.M. Laffel, Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 32 (6), 2009, 1014–1016.
- [12] C.E. Smart, M. Evans, S.M. O'Connell, P. McElduff, P.E. Lopez, T.W. Jones, et al., Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive, *Diabetes Care* 36 (12), 2013, 3897–3902.
- [13] M. Lodefalk, J. Åman and P. Bang, Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes, *Diabet Med* 25 (9), 2008, 1030–1035.
- [14] C.E. Smart, K. Ross, J.A. Edge, B.R. King, P. McElduff and C.E. Collins, Can children with Type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks?, *Diabet Med: J Br Diabetes Assoc* 27 (3), 2010, 348–353.
- [15] D.L. Souto, L. Zajdenverg, M. Rodacki and E.L. Rosado, Impact of advanced and basic carbohydrate counting methods on metabolic control in patients with type 1 diabetes, *Nutrition* 30 (3), 2014, 286–290.
- [16] B.M. Lancaster, B. Pfeffer, M. McElligott, A.T. Ferguson, M. Miller, D.Wallace, et al., Assessing treatment barriers in young adults with type 1 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract* 90 (3), 2010, 243–249.
- [17] B.W. Bode and T. Battelino, Continuous glucose monitoring in 2014, *Diabetes Technol Ther* 17, 2015, 12–20.
- [18] M.R. Martins, A.C. Ambrosio, M. Nery, R. de Cassia Aquino and M.S. Queiroz. Assessment guidance of carbohydrate counting method in patients with type 2 diabetes mellitus, *Primary Care Diabetes* 8 (1), 2014, 39–42.

- [19] S. Leung, T. Broughton, A. Scott and P. Haniak, Assessing barrier to carbohydrate counting in adults with diabetes on intensive insulin therapy, *Can J Diabetes* 38 (5), 2014, S29.
- [20] K. Hermansen, M. Bohl and A.G. Schioldan, Insulin aspart in the management of diabetes mellitus: 15 years of clinical experience, *Drugs* 76 (1), 2016, 41–74.
- [21] K.J. Bell, J.C. Brand-Miller, K.J. Bell, H.A. Wolpert, C.E. Smart, B. King, et al., Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era, *Diabetes Care* 38 (6), 2015, 1008–1015.
- [22] K.J. Bell, B.R. King, C.E. Smart, B.R. King, C.E. Smart and A. Shafat, The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes, *J Diabetes Complications* 29 (8), 2015, 1323–1329.
- [23] F. Ulrike, D. Radomir, S. Lars, T. Martin, D. Michael, J.O. Gertie, et al., Training of carbohydrate estimation for people with diabetes using mobile augmented reality, *J Diabetes Sci Technol* 9 (3), 2015, 516–524.
- [24] M.E. Bowen, K.L. Cavanaugh, K. Wolff, D. Davis, R.P. Gregory, A. Shintani, et al., The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: a comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education, *Patient Educ Couns* 99 (8), 2016, 1368–1376.
- [25] N. Gendelman, J.K. Snell-Bergeon, K. McFann, G. Kinney, R. Paul Wadwa, F. Bishop, et al., Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes, *Diabetes Care* 32 (4), 2009, 575–579.
- [26] K. Cavanaugh, M.M. Huizinga, K.A. Wallston, T. Gebretsadik, A. Shintani, D. Davis, et al., Association of numeracy and diabetes control, *Ann Intern Med* 148 (10), 2008, 737–746.
- [27] S.N. Mehta, D.L. Haynie, L.A. Higgins, N.N. Bucey, A.J. Rovner, L.K. Volkening, et al., Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 32 (12), 2009, 2174–2176.

- [28] C. Leroux, V. Gingras, K. Desjardins, A.S. Brazeau, S. Ott-Braschi, I.Strychar, et al., In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25 (5), 2015, 444–451.
- [29] R. Hovorka, Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice, *Nat Rev Endocrinol* 7 (7), 2011, 385–395.
- [30] A. Haidar, L. Legault, M. Dallaire, A. Alkhateeb, A. Coriati, V. Messier, et al., Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial, *Can Med Assoc J (journal de l'Association medicale canadienne)* 185 (4), 2013, 297–305.
- [31] E. Atlas, R. Nimri, S. Miller, E.A. Grunberg and M. Phillip, MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 33 (5), 2010, 1072–1076.
- [32] F.H. El-Khatib, S.J. Russell, D.M. Nathan, R.G. Sutherlin and E.R. Damiano, A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes, *Sci Transl Med* 2 (27), 2010, 27ra.
- [33] E. Dassau, B.W. Bequette, B.A. Buckingham and F.J. Doyle, 3rd., Detection of a meal using continuous glucose monitoring: implications for an artificial beta-cell, *Diabetes Care* 31 (2), 2008, 295–300.
- [34] A. Haidar, D. Farid, A. St-Yves, V. Messier, V. Chen, D. Xing, et al., Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus, *Diabetes Metabol* 40 (3), 2014, 211–214.
- [35] V. Gingras, A. Haidar, V. Messier, L. Legault, M. Ladouceur and R. Rabasa-Lhoret, A simplified semi-quantitative 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.
- [36] V. Gingras, R. Rabasa-Lhoret, V. Messier, M. Ladouceur, L. Legault and A.Haidar, Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: a randomized crossover trial, *Diabetes Metab* 42 (1), 2016, 47–54.

- [37] P. Vicente and E. Reis, Using questionnaire design to fight nonresponse bias in web surveys, *Social Sci Comput Rev* 28 (2), 2010, 251–267.
- [38] G. Boulet, E.M. Halpern, L.E. Lovblom, A. Weisman, J.W. Bai, D. Eldelekli, et al., Prevalence of insulin pump therapy and its association with measures of glycemic control: results from the Canadian study of longevity in type 1 diabetes, *Diabetes Technol Ther* 18 (5), 2016, 298–307.
- [39] S.I. Lee, M. Patel, C.M. Jones and P. Narendran, Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population, *Ther Adv Chronic Dis* 6 (6), 2015, 347–374.
- [40] T. Chui, Immigration and ethnocultural diversity in Canada: National Household Survey, 2011, Stat Can (Statistique Canada) 2013.
- [41] D.M. Maahs, N.A. West, J.M. Lawrence and E.J. Mayer-Davis, Epidemiology of type 1 diabetes, *Endocrinol Metab Clin North Am* 39 (3), 2010, 481–497.
- [42] K. Desjardins, A.S. Brazeau, I. Strychar, C. Leroux, V. Gingras and R. Rabasa-Lhoret, Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract* 106 (3), 2014, 420–427.
- [43] S.J. Ferguson and J.Z. Zhao, Education in Canada: attainment, field of study and location of study: National Household Survey, 2011, Stat Can (Statistique Canada) 2013

**Table 1** Overall characteristics of participants (n = 180)

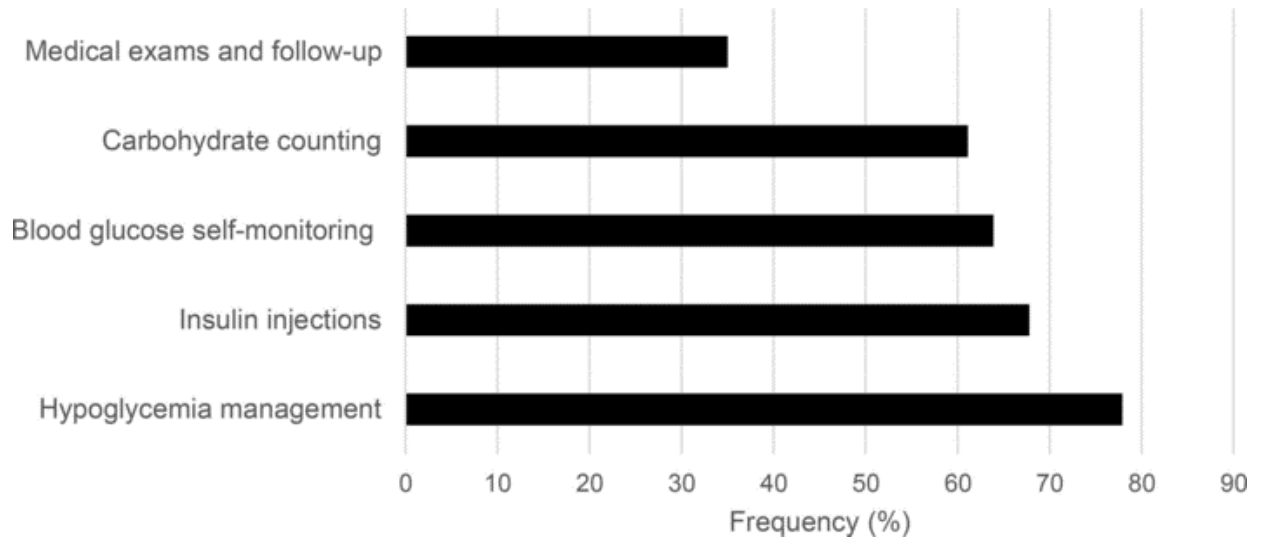
		<b>Mean ± SD</b>	<b>Overall n (%)</b>
<b>Age (years)</b>		42.4 ± 13.7	–
<b>Duration of diabetes (years)</b>		22.4 ± 13.7	–
<b>Glycated hemoglobin</b>	≤ 7.0 % (≤ 53 mmol/mol)		58 (34)
	>7.0 % (>53 mmol/mol)		113 (66)
<b>Sex</b>	Women		116 (64)
	Men		64 (36)
<b>Education level</b>	University		88 (49)
	College or less		91 (51)
<b>Living area</b>	City		153 (85)
	Rural		27 (15)
<b>Hypertension or dyslipidemia</b>	Yes		85 (49)
	No		89 (51)
<b>Cardiovascular disease</b>	Yes		10 (6)
	No		164 (94)
<b>Microvascular complications</b>	Yes		61 (35)
	No		115 (65)
<b>History or current depression</b>	Yes		39 (23)
	No		133 (77)
<b>Insulin treatment</b>	MDI		97 (54)
	CSII		83 (46)
<b>Using CGMS</b>	Yes		47 (26)
	No		116 (64)

**Table 2** Specific CC difficulties identified in patients with type 1 diabetes.

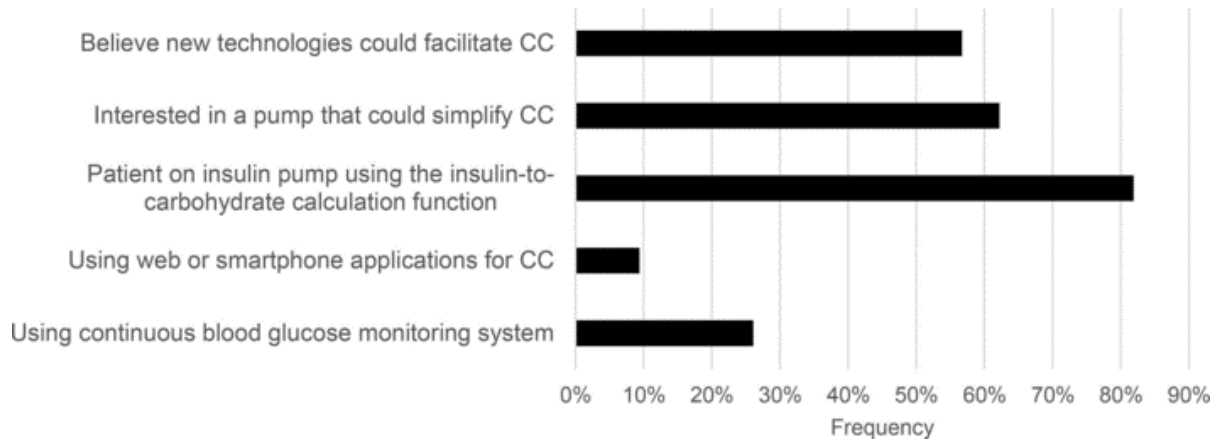
<b>Specific difficulties with CC application</b>	<b>Number (%) of participants who agree or strongly agree with this statement</b>
You feel like your glycemia fluctuates a lot even with CC	140 (78) <sup>***</sup>
It complicates the management of your diabetes	125 (69) <sup>***</sup>
You find it difficult to estimate the carbohydrate quantity before starting your meal (e.g. long duration meals, buffet dinner, unsure about appetite)	113 (64) <sup>***</sup>
You find it difficult to give the right amount of insulin with certain types of meals like fat-rich meals (e.g. pizza, fast-food, etc.) or protein-rich meals (e.g. large serving of meat)	111 (62) <sup>***</sup>
You do not feel able to apply it when eating out (restaurant, friends, etc.)	78 (43) <sup>***</sup>
It takes time and delays the beginning of your meal	57 (32) <sup>**</sup>
You have to measure your glycemia 2 h post meal to control your glycemia and adjust your insulin to carbohydrates ratio	58 (32) <sup>**</sup>
It prevents you from eating a great variety of food	25 (14)

<sup>\*\*</sup>p < 0.01.

<sup>\*\*\*</sup>p < 0.001.



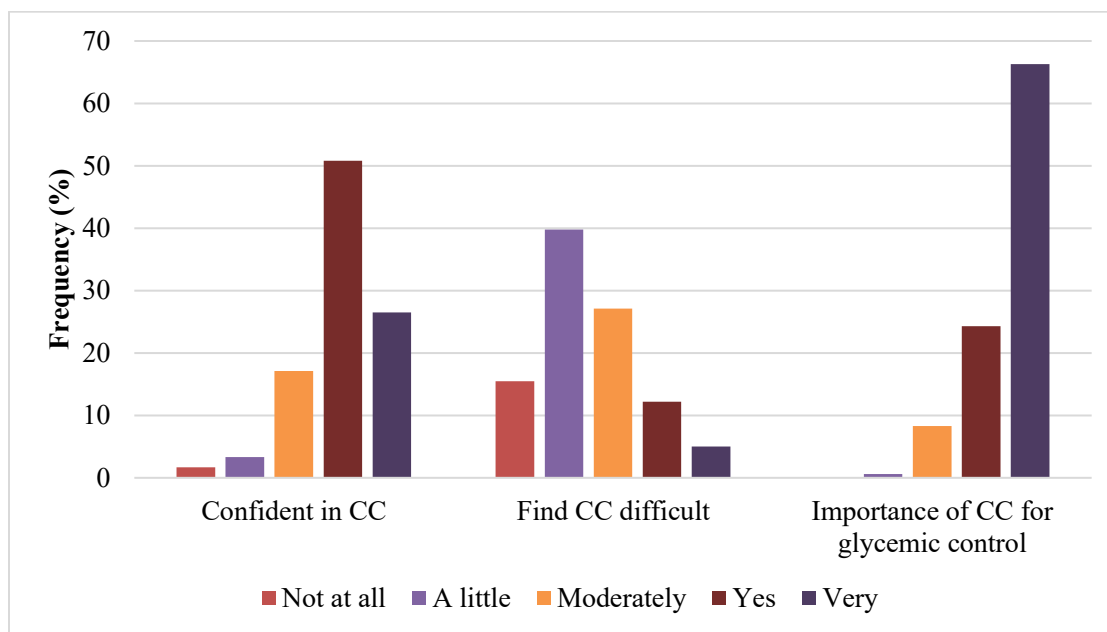
**Figure 1** Constraints to diabetes treatment that patient would like to be liberated from (%).



**Figure 2** Use of technologies currently available and perceptions towards future technologies to simplify CC.



**SUPPLEMENTAL MATERIALS** – Supplementary data and Questionnaire



**Figure 3.** Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC

**Table 3.** Perceived level of confidence, difficulty and importance in CC

Frequency (%)	Not at all	A little	Moderately	Yes	Very
<b>Confident in CC</b>	1,7	3,3	17,1	50,8	26,5
<b>Find CC difficult</b>	15,5	39,8	27,1	12,2	5
<b>Importance of CC for glycemic control</b>	0	0,6	8,3	24,3	66,3

## ONLINE QUESTIONNAIRE – English

### 1) How old are you?

\_\_\_\_\_ 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) Which type of diabetes do you have?**
- a) Type 1 (often appears during childhood or adolescence, it is characterized by a total lack of insulin production and necessitates daily insulin injections with an injection pen or pump)
  - b) Type 2 (generally appears during adulthood, it is characterized by an insufficient production or action of insulin and it is treated with medication or by insulin injection)
  - c) I don't know
- 8) 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)
- 9) 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 where 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
- 10) 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) \_\_\_\_\_ %
  - b) I don't know

**11) Did a doctor ever tell you that you had one of the following conditions or are you actually treated for one of the following conditions :**

	Yes	No	I don't know
a) Hypertension (high blood pressure) or medication for blood pressure (e.g. Altace, Coversyl, Norvasc, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Dyslipidemia e.g. High LDL-cholesterol (bad cholesterol) or medication for cholesterol (e.g. Atorvastatin, Simvastatin, Norvasc, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Cardiovascular disease (heart attack, coronary bypass or arterial dilation, stroke, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Nephropathy (kidney damage or problem, e.g. Renal insufficiency or presence of proteins in the urine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Neuropathy (neurological damage or problem, e.g. loss of feeling, foot wound, erectile dysfunction)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Retinopathy (eye damage related to diabetes or laser treatment)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Depression or other mental health problem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**12) If your treatment involves insulin injections, which injection mode are you using?**

- a) Multiple injections (several injections each day with a syringe or an insulin pen)
- b) Insulin pump
- c) I do not use insulin

**13) Do you use a continuous blood glucose monitoring system? (Device you apply on your skin to obtain a detailed glucose profile, e.g. Dexcom G4® or Enlite™)**

- a) Never
- b) Sometimes
- c) Regularly
- d) I do not know what it is

**14) On average, how many times per day do you usually measure your blood glucose?**

- a) Less than once per day
- b) 1-2 times per day
- c) 3-4 times per day
- d) More than 4 times per day

**15) If you use insulin, do you adapt your insulin doses to the carbohydrate content of your meals and/or snacks? (carbohydrate counting; for example, 1 unit of insulin for 10 grams of carbohydrates)\***

- a) Yes
- b) No, I use a fixed dose every meal (for example, I almost always use 8 units for lunch)
- c) I do not use insulin

*\*A negative answer to question 15 ends the questionnaire. A message thanking participants for their participation to the study will appear on the screen.*

**16) When you count your carbohydrates for prepared or processed food, do you use nutrition facts labels available on the products?**

- a) Never
- b) Sometimes
- c) Regularly
- d) I don't know

**17) When no nutrition facts label is available, do you use tables of nutritional values or tables of carbohydrate factors to obtain carbohydrate content?**

- a) Never
- b) Sometimes
- c) Regularly
- d) I don't know

**18) Do you use Web applications or smart phone applications for carbohydrate counting? (e.g. iCarb, Diabète Québec's restaurant guide, Carbs & Cals, MyFitnessPal, etc.)**

- a) Never
- b) Sometimes
- c) Regularly
- d) I did not know it existed

**19) When you count your carbohydrates, do you use measuring tools to measure your portions?** (e.g. measuring cups, measuring spoons, scale, etc.)

- a) Never
- b) Sometimes
- c) Regularly
- d) I don't know

**20) Do you sometimes choose processed food to have access to the nutrition facts label and to facilitate carbohydrate counting?** (e.g. commercial lasagna, commercial granola bars, frozen meals, etc.)

- a) Never
- b) Sometimes
- c) Regularly
- d) I don't know

**21) If you are using an insulin pump, do you use the insulin-to-carbohydrate calculation function integrated into your pump?** (e.g. Assistant Bolus, EZ carbs, etc.)

- a) No, I do not have an insulin pump
- b) No, this function is not available on my pump
- c) No, I do not use this function
- d) Yes, I use this function occasionally
- e) Yes, I use this function regularly or always

**22) During the last year, did a health professional talk to you about carbohydrate counting and its impact on your glycemic control?**

- a) Yes
- b) No
- c) I did not see any health professional for my diabetes over the last year
- d) I don't know

**23) How long ago was your last discussion (or consultation) regarding carbohydrate counting with a health professional (nutritionist-dietitian, doctor, nurse)?**

- a) Less than a year
- b) One to two years
- c) Two to five years
- d) More than five years
- e) I don't know

**24) To what extent do you feel confident that you could incorporate carbohydrate counting into your daily life?**

- a) Not at all confident
- b) A little confident
- c) Moderately confident
- d) Confident
- e) Very confident

**25) To what extent do you consider precise carbohydrate counting as being important in improving the control of your glycemia?**

- a) Not at all important
- b) A little important
- c) Moderately important
- d) Important
- e) Very important

**26) Do you find carbohydrate counting difficult?**

- a) Not at all difficult
- b) A little difficult
- c) Moderately difficult
- d) Difficult
- e) Very difficult

**27) Among the following statements, do you think carbohydrate counting is difficult because :**

	<b>Strongly disagree</b>	<b>Disagree</b>	<b>Don't agree or disagree</b>	<b>Agree</b>	<b>Strongly agree</b>
a) You do not have the necessary knowledge to do it	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) You do not have access to the necessary resources	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) You do not have access to a health professional to help you revise carbohydrate counting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d) You do not have time to do it	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) You do not feel able to apply it when you eat out (restaurant, friends, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) It prevents you from eating a great variety of food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) It complicates the management of your diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) You have to measure your glycemia 2h post meal to control your glycemia and adjust your insulin to carbohydrates ratio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) You feel like your glycemia fluctuates a lot even if you count your carbohydrates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) You find it difficult to give yourself the right amount of insulin with certain types of meals like fat-rich meals (e.g. pizza, fast-food, etc.) or protein-rich meals (e.g. large serving of meat)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) You find it difficult to estimate the carbohydrate quantity before starting your meal (e.g. long duration meals, buffet dinner, unsure about your appetite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) It takes time and delays the beginning of your meal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Is there any other reason or circumstances where you find it difficult to count your carbohydrates?**

---



**28) On a scale of 1 to 5, 1 being « not at all » and 5 being « extremely », to which extent would you like to be released from the following constraints related to your diabetes treatment?**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>(not at all)</b>	<b>(weakly)</b>	<b>(moderately)</b>	<b>(strongly)</b>	<b>(extremely)</b>
a) Insulin injections	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Self-monitoring of blood glucose (capillary blood glucose measures)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Hypoglycemia management	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Medical exams and follow-ups	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Carbohydrate counting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**29) Do you believe that new technologies (applications, new insulin pumps, etc.) could facilitate carbohydrate counting?**

- a) No
- b) Maybe
- c) Yes
- d) I don't know

**30) Would you be interested if you were offered an insulin pump which does not need carbohydrate counting? (The pump would be able to calculate the insulin dose without intervention or with a simplified intervention, e.g. small or large meal)**

- a) No
- b) Maybe
- c) Yes
- d) I don't know

## **5.2 Article 2: The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes**

Article sous presse dans *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017; DOI: 10.1111/dom.13052.

## **The challenges of Achieving Postprandial Glucose Control using Closed-Loop Systems in Patients with Type 1 Diabetes.**

Véronique Gingras<sup>1-2</sup>, Nadine Taleb<sup>1,3</sup>, Amélie Roy-Fleming<sup>1-2</sup>, Laurent Legault<sup>1,4</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1-2,5-6</sup>

<sup>1</sup> Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup> Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup> Department of biomedical sciences, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup> Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup> Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup> Research Center of the Université de Montréal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada

**Corresponding author:** Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD

## **ABSTRACT**

For patients with type 1 diabetes, closed-loop delivery systems (CLS) combining an insulin pump, a glucose sensor and a dosing algorithm allowing a dynamic hormonal infusion have been shown to improve glucose control when compared with conventional therapy. Yet, reducing glucose excursion and simplification of prandial insulin doses remain a challenge. The objective of this literature review is to examine current meal-time strategies in the context of automated delivery systems in adults and children with type 1 diabetes. Current challenges and considerations for post-meal glucose control will also be discussed. Despite promising results with meal detection, the fully automated CLS has yet failed to provide comparable glucose control to CLS with carbohydrate-matched bolus in the post-meal period. The latter strategy has been efficient in controlling post-meal glucose using different algorithms and in various settings, but at the cost of a meal carbohydrate counting burden for patients. Further improvements in meal detection algorithms or simplified meal-priming boluses may represent interesting avenues. The greatest challenges remain in regards to the pharmacokinetic and dynamic profiles of available rapid insulins as well as sensor accuracy and lag-time. New and upcoming faster acting insulins could provide important benefits. Multi-hormone CLS (eg, dual-hormone combining insulin with glucagon or pramlintide) and adjunctive therapy (eg, GLP-1 and SGLT2 inhibitors) also represent promising options. Meal glucose control with the artificial pancreas remains an important challenge for which the optimal strategy is still to be determined.

## 1 INTRODUCTION

Type 1 diabetes (T1D) requires life-long insulin replacement therapy with continuous health care support to achieve optimal blood glucose (BG) control, defined as glycated hemoglobin (HbA1c) <7%, and reduce the risk of long-term diabetes-related complications [1, 2]. Despite remarkable advances in diabetes treatment, patients continue to struggle in achieving glycaemic targets, with an average HbA1c remaining >8.0% and a high frequency of severe and non-severe hypoglycaemia events [3, 4]. Self-management in T1D involves multiple day-to-day tasks including, but not limited to, insulin dose adjustments, self-monitoring of BG, hypoglycaemia management and carbohydrate (CHO) counting. These tasks can be challenging [5, 6] and compliance is often limited [7, 8].

Closed-loop automated insulin delivery systems (CLS), also called the “artificial pancreas,” are one of the most promising therapies for T1D, with the first system recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) in the US [9]. CLS could help reduce the burden associated with day-to-day self-management while improving glucose control by reducing both hypoglycaemia and hyperglycaemia [10]. In this system, insulin-only (single-hormone CLS) or insulin and a second drug, typically glucagon (dual-hormone CLS) infusion rates are regulated based on algorithm-generated recommendations relying on continuous glucose monitoring systems (CGMS) readings. The efficacy of the CLS approach over conventional continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in regulating glucose levels in patients with T1D has been demonstrated in several studies. Overall glycaemic control has been improved with single-hormone and dual-hormone versions of the artificial pancreas compared with CSII therapy: the artificial pancreas is improving glucose time in target range (between 4.0 and 10.0 mmol/L in most studies), reducing blood glucose variability, reducing time in hypoglycaemia (with better results during night-time), and reducing the time in hyperglycaemia in most studies [11-17]. However, one of the main challenges that remains with CLS is postprandial glucose control.

With CLS, several strategies have been proposed to control post-meal glucose excursions: (1) CLS with a classical CHO content matched meal bolus announcement implemented by the patient, also called hybrid CLS; (2) CLS with a meal announcement strategy that is completely or partially independent of the CHO meal content (simplified meal bolus); (3) a fully automated CLS with no meal announcement. Although a fully automated CLS approach would be optimal to alleviate the burden associated with meal glucose control, it should be achieved without compromising glucose control. In the meantime, several simplified strategies are currently being developed and tested.

The objective of this literature review is to examine current strategies for simplification of meal glucose control in the context of closed-loop insulin delivery with or without adjunct therapy in adults and children with T1D. Effective post-meal glucose control and current challenges will also be discussed.

## **2 POSTPRANDIAL GLUCOSE CONTROL**

Controlling postprandial glucose excursions is identified as a key component of achieving a recommended HbA1c [2, 18]. The 2-hours post-meal glucose target in individuals with T1D is between 5 and 10 mmol/L in most patients [2, 19]. CHO content of meals is the main determinant of postprandial glucose excursion [20, 21]. Consequently, in conventional T1D therapy, prandial insulin doses depend on the CHO content of each ingested meal: before each food intake, patients need to estimate the CHO content of their food (CHO counting) and to deliver insulin boluses proportional to the CHO content, based on their individualized insulin-to-CHO ratios [2]. Precision of CHO counting is associated with better glycaemic control [22]. However, it is also a challenging task for patients [6]. The average error in CHO counting is approximately 20%, with most patients underestimating their meal content, while poor CHO counting precision has been shown to be associated with increased glycaemic variability and time in hyperglycaemia [5]. Moreover, in addition to CHO content, post-meal glucose concentrations are also influenced by many other factors that are discussed below. Several tools are available to patients and some Web or telephone-based applications are being developed to help patients estimate more accurately the CHO content of their meals and administer the appropriate insulin bolus. For example, GoCARB is a computerized application providing CHO

content estimations based on pictures of meals which shows great potential to improve postprandial glucose control in T1D with or without CLS [23, 24]. Any technology or strategy that would alleviate the burden of CHO counting could not only improve overall glycaemic control but patients' life quality as well. Patients with T1D have expressed their interest in a device that would help minimize their disease burden and simplify their day-to-day management [6, 25]. CLS offers the perspective of CHO counting alleviation or simplification; yet, it should not be achieved at the expense of effective postprandial glucose control.

### **3 CLOSED-LOOP SYSTEMS (CLS)**

#### **3.1 Hybrid CLS**

Hybrid closed-loop systems (CLS) or CLS with CHO-matched meal bolus implemented by the patient has been widely studied and tested by several research groups. After nearly a decade of inpatient controlled studies, beginning in 2006 with the CLS study by Steil et al. [26], the first outpatient automated CLS study was conducted in 2014 using the DiAs platform [27] followed by several automated and outpatient studies [16, 28-30]. Most CLS studies have used a pre-meal manual insulin bolus, usually matched to the CHO content of the meals (hybrid CLS). These studies typically demonstrate that hybrid CLS, as compared with CSII, increases time in target range, reduces time in hypoglycaemia, and improves BG control overnight. The largest outpatient study so far included 33 adults and 25 children, and lasted 12 weeks [31]. In this study, the hybrid CLS, as compared with sensor-augmented pump therapy, improved time in target range for glucose levels while reducing mean glycaemia and time spent in hypoglycaemia [31]. However, even with the hybrid CLS in which preprandial glucose values are generally improved, postprandial glucose control remains suboptimal. CLS generally maintains glucose levels in target for 70% to 75% of the time [10] with the remaining time spent outside target mostly due to post-meal hyperglycaemia. A strategy using sliding mode reference conditioning (SMRC) combined with hybrid CLS could improve postprandial glucose control but larger outpatient studies remain needed [32]. Again, an important limitation of a hybrid CLS is the persistent need for CHO counting.

Also, do-it-yourself (DIY) CLS is undergoing rapid development (eg. OpenApps). These systems are hybrid CLS with various meal announcement strategies, including for example, an “eating soon mode” or “meals with high fat or protein content.” However, these systems are associated with numerous challenges, including the multiple variations of approaches and the low availability of validation studies [33].

### **3.2 Fully automated CLS**

A fully automated CLS is entirely reactive and no meal or physical activity information would be fed manually into the algorithm. As such, it offers the advantage of relieving the patient from intervening. Few groups have investigated the potential of a fully automated CLS in patients with T1D (Table 1). Most of the fully automated CLS studies have been conducted in small numbers of participants, in an inpatient setting, and using single-hormone systems. Two main challenges emerged with the fully automated strategy: (1) significant postprandial hyperglycaemic excursions; and (2) late postprandial hypoglycaemia.

Despite finding no difference in mean glucose between CSII and CLS, Steil et al. [26] observed important postprandial glycaemic excursions and suggested adding an insulin feedback mechanism to resolve this issue. Ruiz et al. compared a proportional-integral-derivative (PID) controller with insulin feedback to a PID controller only [38]. Insulin feedback reduced time spent in hypoglycaemia, but did not improve post-meal BG excursions or area under the curve [38]. Two groups have studied dual-hormone CLS (insulin and glucagon) in the context of fully automated control. In the study by El-Khatib et al. [36], adjustments for insulin pharmacokinetic (PK) parameters allowed prevention of late postprandial hypoglycaemia, but at the expense of an increase in average BG. In addition, this strategy led to prolonged postprandial glucose excursions and it was thus modified by the group who adopted meal-priming boluses based on meal type and size in their following trials [16, 48]. Van Bon et al. showed in a first pilot study the feasibility of their fully automated CLS for post-meal glucose control by achieving comparable glucose control to CSII [45]. However, late postprandial hypoglycaemia was induced in 50% of the participants [45]. They tested their system in outpatient settings, in which they reduced the median glucose and increased percentage of time spent in target range, but still had a higher percentage of time in hypoglycaemia [44] and no



difference for postprandial median glucose as compared with CSII [47]. The latter studies only compared fully automated CLS to CSII, whereas some compared fully automated CLS with hybrid CLS using patient-driven administration of meal boluses. For example, Weinzimer et al. showed an important reduction in daytime plasma glucose levels and postprandial peak glucose levels with the addition of a partial meal-priming bolus in comparison with their fully automated CLS [34]. This group was also the only one to test a fully automated system combining insulin and pramlintide as discussed below (adjunctive therapy) [39], a combination that needs to be further explored.

Despite promising results for some CLS and for meal detection algorithms [49] there is still a need for robust, outpatient, randomized trials to demonstrate the efficacy of fully automated CLS in controlling postprandial glucose levels. Patients' acceptance of a fully automated CLS needs to be examined. Its potential to improve quality of life is probable but should be obtained while aiming concomitantly for an optimal glucose control.

### **3.3 CLS with simplified meal bolus**

Additional strategies have been tested in combination with CLS in order to reduce or avoid the need for CHO counting (Table 2). In a pilot project, a prandial bolus based on body weight (0.047 U of insulin per kg) was compared with a CHO-matched bolus within the context of dual-hormone CLS [50]. This weight-based meal bolus resulted in prolonged glycaemic excursion and it is unlikely to provide an acceptable postprandial glucose control. In a subsequent inpatient trial, the efficacy of dual-hormone CLS combined with a CHO-matched bolus was compared with dual-hormone CLS combined with a meal bolus based on semi-quantitative CHO content assessment: a patient's current insulin-to-CHO ratio and meal category (regular meal or large meal) [52]. The simplified strategy tested yielded an overall comparable mean blood glucose with, however, higher postprandial glucose excursions compared with CHO-matched bolus after meals with >90 g of CHO [52]. In a following outpatient study, additional meal categories were created and the efficacy of the simplified bolus strategy was compared with CHO-matched boluses in the context of single and dual-hormone CLS [51]. No difference was observed for any outcome between the simplified strategy and the CHO-matched boluses using both CLS systems. However, increased time in hypoglycaemia

was observed with the simplified strategy compared with CSII. The potential benefits of the simplified strategy are: (1) the patient would only have to evaluate the size of the meal in terms of CHO (eg, snack, regular, large or very large), a far simpler evaluation than the current CHO counting strategy; and (2) simplified partial bolus can still be individualized for each patient and for each meal. However, these studies have tested the strategy in rather small samples. Adaptive meal-priming boluses have been developed and used in a first study by El-Khatib et al. in 2014 [53]. 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 [16, 48]. The meal-priming bolus administered corresponds to 75% of the average prandial insulin provided for previous meals of the same size and at the same time of day. This approach preserves the benefits of meal announcement to improve the overall CLS performance while largely relieving the burden associated with CHO counting. The latest outpatient automated studies using this strategy have demonstrated the merits of this approach in improving glucose control in both adults and children [16, 48].

In the current context, informing the algorithm of a meal is probably a needed compromise. By announcing a meal, the system is better prepared to handle rapid changes in BG. Simplified meal-priming approaches still require some CHO content or meal size assessment, but at a far simpler level than CHO counting. The risks of meal misclassification and the effect of associated human errors will need to be examined in future long-term outpatient trials. With this strategy and with hybrid CLS, the risks of hypoglycaemia and hyperglycaemia associated with meal announcement in the event of a missed meal or a changed meal (addition or subtraction of a significant amount of macronutrients), which can typically happen in children for example, will remain a challenge, as it is with current CSII or multiple daily injections (MDI) treatment. Consequences and strategies to mitigate this risk will need to be addressed in the context of CLS.

#### **4. CHALLENGES AND TECHNICAL ISSUES**

In the following section, challenges and issues pertaining both to CLS components and human factor error or influence will be discussed. Current main technical issues regarding CLS components include limitations due to current insulin pharmacodynamics (PD) and PK. Other

factors also intervene with CLS efficacy to control postprandial glucose excursions, including sensor accuracy and delays, the effect of other nutrients and their absorption, variations in insulin sensitivity, patients' behaviors (eg, sensor calibration, additional boluses overriding the system, etc), addition of adjunct therapy allowing counteraction of insulin (eg, glucagon), modifying gastric emptying (eg, pramlintide or GLP-1-analogs) or glucose renal excretion (eg, SGLT2-inhibitors).

#### **4.1 Insulin PK / PD**

Plasma glucose concentration typically rises within 10 minutes following food ingestion and it is expected to return to the pre-meal level within 2 to 3 hours, although nutrient absorption can continue for up to 5 to 6 hours post-meal [54]. Indeed, several factors discussed below can affect the rise in BG and nutrient absorption, such as meal composition, meal timing and gastric emptying. In healthy individuals, insulin is secreted in response to meal consumption in a timely and synchronized manner to adequately control rising BG levels. This synchronized insulin response is lost due to the subcutaneous route of insulin replacement in T1D. The major challenge to control post-meal glucose control is thus the delayed PK/PD with subcutaneously administered insulin [55]. Rapid-acting insulin analogs (Lispro, Aspart and Glulisine) are used with CSII and in CLS, and the onset of these insulin preparations is between 10 and 15 minutes, with a peak action between 1 and 2 hours [2]. Even with the current rapid-acting insulin analogs, the post-meal glucose absorption is much faster than insulin absorption through the subcutaneous tissue. This mismatch largely explains the inability of current CLS to control postprandial glucose excursions and the increased risk of late postprandial hypoglycaemia in response to important reactive insulin infusion with fully automated CLS [34, 36].

This time lag between fast acting insulin absorption and meal absorption has motivated research towards faster acting insulins [56]. Faster insulin Aspart (FiAsp) in which modified excipients allow faster absorption was shown to improve postprandial glucose profile (a reduction of approximately 1.2 mmol/L at 1 hour and 0.7 mmol/L at 2 hours) [57]. The FiAsp's onset of appearance in the bloodstream is twice as fast as Aspart with an earlier onset of glucose lowering effects [58, 59]. This new insulin has not yet been tested in CLS, but will likely generate interest. Use of other avenues such as insulin combined with hyaluronidase to hasten

insulin absorption could also represent promising alternatives for postprandial glucose improvement [60, 61].

The intra-peritoneal insulin infusion route is technically challenging but advantageous in terms of pharmacokinetics for glucose regulation as compared with the subcutaneous route because insulin is delivered mainly in the portal vein rather than systemically, which is far closer to normal physiology, allowing a larger and direct effect on hepatic glucose production regulation [62]. Intra-peritoneal insulin infusion is associated with tight glucose control and a low hypoglycaemia incidence [63, 64]. CLS with intra-peritoneal insulin infusion from an implanted pump has been tested showing improved glucose control as compared with open-loop intra-peritoneal insulin infusion [65]. Comparison of this strategy to subcutaneous CLS and in larger studies is warranted.

## **4.2 Sensor accuracy and delays**

The accuracy and reliability of the CGMS is also of importance in CLS. These devices have considerably evolved over time, are increasingly accepted by patients and healthcare professionals, and shown to improve glycaemic control in adult patients with T1D [66]. CGMS readings are measured in the interstitial fluid, which can differ from plasma BG due to the time delay needed to equilibrate glucose between the blood vessels and interstitial fluid compartments. The time delay can vary from 3 to 12 minutes and is highest when BG levels are rapidly changing, such is the case post meals or during exercise [67, 68]. These sensor delays remain one of the main challenges faced by CLS algorithms and can affect the efficacy of the artificial pancreas in regards to meals. Other than time delays, CGMS performance can be influenced by calibration errors and delays from patients or from capillary glucose meter values [67]. Inaccuracies related to the device itself such as errors in signalling, noise filtering or positional stability are additional variables [69, 70]. The accuracy of the CGMS has considerably improved [71], however, errors can be challenging in study protocols; for example, sensor failure due to inaccuracy or loss of signal was reported in 28% of the experiments during the hybrid CLS safety trial by Zisser et al. [72]. Over time, in a context of proper usage, particularly in relation to proper calibration [73], such as ideal timing and frequency, the performance of CGMS has improved significantly with the newer generations; the measurement

error has been reduced to about 10% with most devices [74]. Nevertheless, CLS algorithms need to adequately account for the limitation of these devices (eg, a sensor underestimation of actual blood glucose will lead to increased postprandial glucose excursions) and patient education about optimal use of CGMS devices is crucial to operate CLS safely and effectively.

### **4.3 Nutrient absorption and effect of other macronutrients**

Several factors can impact glucose absorption such as gastric emptying, physical activity, alcohol consumptions and meal composition [2]. CHO of all types are pooled together for CHO counting, with the exception of dietary fibres which do not raise BG and sugar alcohols which are not fully absorbed, with both CHO types subtracted from total CHO [2]. However, post-meal glucose concentrations are also influenced by the type of CHO or more precisely, by the glycaemic index of food consumed [75, 76]. Choosing food sources with a low glycaemic index is recommended for individuals with T1D to help optimize glycaemic control. Whether CLS efficacy is specifically affected by high glycaemic load meals has not been studied. Recently, the protein and lipid content of meals have been suggested to influence postprandial glucose control, adding to the complexity of prandial insulin calculation [77-79]. Meals rich in lipids would, for their part, result in a prolonged postprandial hyperglycaemia extending from 2 to 4 hours after a meal. A study showed that the addition of 35 g of fat to a meal significantly increased, by 2.3 mmol/L, the 5-hours post-meal glycaemia [77]. This prolonged hyperglycaemia could be explained by the effect of lipids on gastric emptying, on insulin sensitivity, etc. [78]. A similar observation was described for the effect of proteins on postprandial glucose control. Smart et al. showed a 2.6 mmol/L increase in glycaemia 5 hours following a meal with the supplementation of 35 g of protein to a 30 g CHO meal [77]. Using a CLS, Wolpert et al. showed that a high-fat meal compared with a low-fat meal with similar protein and CHO content resulted in more insulin requirements and increased BG [79]. Accurate CHO counting is an essential aspect to manage postprandial BG levels in T1D [22] and already constitutes a challenging task for most patients with T1D [5, 6]; thus, adding protein and lipid aspects to prandial insulin bolus calculations would considerably increase the complexity of post-meal glucose control for patients. In CLS, a meal bolus strategy that does not require proteins and lipids counting without compromising post-meal glucose control would greatly simplify patients' treatment. As the time associated with the effect of lipids and proteins on

postprandial BG is relatively long (approximately 5 hours), CLS is expected to have the time to adjust in response to changing BG levels. However, well-designed studies are needed to answer this important question.

#### **4.4 Insulin sensitivity variations**

Postprandial glucose control is also challenged by the considerable intra- and inter-individual variability in the metabolic effect of subcutaneous insulin infusion in patients with T1D [80, 81]. For the same body weight and age, insulin sensitivity can vary by up to 6-fold between individuals. Across daytime, a significant range of in-between meals insulin sensitivity also exists, with an increasing sensitivity from breakfast to lunch [81]. In addition, within the same individual but across days, it is estimated that there is 31% variability in insulin sensitivity overnight and 17% variability during the day [82]. Patients' insulin-to-CHO ratios will thus often vary across the day [83]. Other factors also effect insulin sensitivity, such as physical activity, physical or emotional stress, growth and hormonal fluctuations (puberty, pregnancy, menopause, menstrual cycle) [2]. Next generation algorithms with adaptive properties are expected to account to some extent for these variabilities and individualize treatment through enhancement of the day-to-day learning process.

#### **4.5 Behavioral challenges**

Safe and adequate use of CLS is necessary to avoid compromising glucose control. Many outpatient studies have now been conducted without serious adverse events reported. The FDA has even approved the first system for commercialization. However, some safety issues will need to be addressed with patients. An entirely automated system has the potential in adults to improve quality of life by releasing patients from daily burdensome tasks. It could be particularly beneficial for patients with poor adherence to meal insulin boluses and children and adolescents. In children, limitations for postprandial glucose control include, for example, unpredictable appetite, difficulty in foreseeing the beginning of food intake, limited communication and collaboration. For overnight glucose control, a CLS approach has been shown to be feasible and effective for hypoglycaemia risk reduction [12, 84, 85]. Yet, daytime CLS studies in young children are scarce. A recent study in a small number of young children

showed decreased mean BG without increased hypoglycaemia during a 68-hours period as compared with conventional therapy with a CLS system adapted for young children [86]. Adolescence is also known as a difficult period for glucose control, with important physiological changes impacting insulin sensitivity [87] and a low-adherence to diabetes self-treatment plan [88], including omission [89-91] or underestimation [92] of insulin boluses for meals and snacks. Omission of meal boluses appears to be common, with 65% of youths using CSII who would miss at least 1 meal-time bolus per week [90]. In most cases, adolescents would simply be unaware of missed boluses [90]; yet, it is also possible that insulin boluses were omitted to limit hypoglycaemia risk or to control weight. A tendency in female adolescents to skip or reduce insulin doses for weight control purposes has been observed in several studies [93, 94]. The efficacy and safety of hybrid CLS control could thus be compromised in youths who voluntarily or accidentally omit boluses. One study demonstrated safety of CLS glucose control in the context of reduction or omission of meal bolus [95]. Following the bolus omission of a 55 g of CHO lunch, hyperglycaemia was not prevented despite an increased insulin infusion; yet, hypoglycaemia risk was not increased in the 5.5-hours postprandial period [95]. Following an unannounced snack and a reduced meal bolus, CLS also improved short-term glucose control as compared with usual care without increasing hypoglycaemia risk in adolescents [96]. Thus, the safety of the system (hypoglycaemia) appears to be preserved with bolus omission, yet postprandial glucose control (hyperglycaemia) is impaired.

#### **4.6 Multi-hormone CLS and adjunctive therapies**

Multi-hormone systems are identified, alongside insulin-only automated delivery systems, as the final steps towards CLS development by the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) [97]. The dual-hormone approach has traditionally involved the addition of glucagon, although different systems are now testing the addition of pramlintide either with insulin only or with insulin and glucagon. Other adjunctive therapies used alongside advanced algorithms also have the potential to improve post-meal glucose control compared with current artificial pancreas systems, such as pramlintide, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I). Each of these suggested additions to CLS has its own benefits, challenges and safety issues.

As previously discussed, glucagon is delivered as intermittent mini-boluses which in association with meals could allow more aggressive insulin therapy and/or prevent and treat late postprandial hypoglycaemia. It would allow more important insulin infusion in the early postprandial period while preventing late postprandial hypoglycaemia. Despite a building evidence for an added benefit of glucagon incorporation in CLS [36, 44, 98], technical and safety issues related to its regular use still need to be circumvented [99]. Up until now, CLS studies use glucagon provided in the hypoglycaemia emergency kit which necessitates immediate use after reconstitution and disposal of any left-over due to glucagon instability (degradation, fibrillation and risk of loss of potency with cytotoxicity) [100, 101]. In CLS, it is being used in infusion pump sets for 24 hours with good clinical efficacy and acceptable stability [99]. However, a regular use of glucagon requires the development of a glucagon formulation that can be stable for multiple days at ambient temperatures. Research efforts are advancing for that matter, with new glucagon formulations and analogs being under development or testing in clinical settings [102, 103]. Conversely, glucagon exerts diverse effects on many organs and systems, raising questions about its potential additional benefits (eg, reducing satiety) but also safety in the context of chronic use [99]. While no major side effects have been reported in the short-term clinical trials aside from mild nausea and occasional vomiting, glucagon safety in the setting of chronic use still needs to be established [99].

Amylin is co-secreted from beta cells with insulin in response to meals and acts on decreasing food intake, slowing gastric emptying and suppressing glucagon release [104]. Its stable equipotent analog, pramlintide, has been approved by the FDA for diabetes treatment since 2005. Due to its favorable effect on postprandial glucose [105], pramlintide has attracted researchers to test it in the setting of CLS for better glucose control. Two studies have so far tested pre-meal pramlintide (Amylin analog) injections against single-hormone CLS control without insulin boluses or meal announcement, showing reductions in time to peak postprandial BG and its excursion as well as in insulin doses administered by CLS post meals [39, 106]. In combined insulin/pramlintide therapy, the meal is extended, allowing more time for adequate feedback to CLS to adjust insulin, possibly improving glucose control. An ongoing study is investigating the effect of continuous pramlintide infusion using subcutaneous pumps in addition to insulin on overall glucose control (NCT02814123). Future studies will reveal if



technical issues would arise with continuous pramlintide infusion through pumps. Potential side effects with pre-meal pramlintide use include nausea and an increased risk of hypoglycaemia, particularly in hypo-unaware patients [107]. These as well as any additional side effects will need to be closely monitored in CLS studies. The hope is for pramlintide to help fully close the loop around meals or at least allow for some meal-priming without the need for accurate CHO counting.

Similar to pramlintide, GLP-1 constitutes an attractive adjunctive option to CLS. GLP-1 is an incretin secreted by intestinal cells in response to food intake and works on suppressing glucagon release, increasing insulin secretion (a mechanism not involved in patients with T1D), increasing satiety and delaying gastric emptying [108]. Several glucagon analogs are on the market and have been mainly used in patients with type 2 diabetes. Liraglutide (GLP-1 analog) addition as a once daily 1.2 mg injection to CLS improved overall glucose control (decreased by an average of 0.83 mmol/L) and postprandial BG excursions in comparison with an insulin-only CLS control arm in 15 patients over 24 hours [109]. In a prior study, exenatide (another GLP-1 analog) was compared with pramlintide in CLS settings, both given as injections prior to lunch and dinner. An attenuation in postprandial BG and glucagon levels was significant with exenatide but not with amylin in 10 patients over 27 hours [110]. Pramlintide was better tolerated than exenatide in terms of gastrointestinal side effects (4 patients in the exenatide versus one in the amylin group), but no hypoglycaemia episodes were reported in either arm [110]. Larger studies with adequate drug titration are needed to better characterize the added benefit of GLP-1 analogs.

Other potential oral adjunctive medications include dipeptidyl peptidase-4 inhibitors such as sitagliptin, which was recently shown to decrease BG after the first 2 meals in the setting of closed-loop insulin delivery over 25 hours in 15 patients with no significant effect on glucagon levels [111]. SGLT2 inhibitors belong to a new class of oral anti-diabetic medications that act by increasing renal glucose excretion, and may potentially be combined with CLS to improve glucose control. However, currently the use of this class is limited by an increased risk of ketoacidosis, especially in patients with T1D. Adequately controlled large trials with all these promising additional hormones and adjunctive agents are highly needed and expected to help in

developing efficient feedback-only controllers to relieve patients from the burden of CHO counting.

Several technical issues related to multi-hormone systems will, however, need to be addressed before such systems are made available to patients. These issues include the added complexity of such a system, the additional pumps and catheters needed or the need for a dual-chamber pump, the more complex interactions that the algorithm needs to manage, the safety issues in the event of pump or catheter failure (eg, inability to deliver a glucagon bolus) and the necessity to develop stable and safe hormones (eg, glucagon, pramlintide) that can be used in a pump.

## 5. CONCLUSION

The hybrid artificial pancreas is now available to patients. Its efficacy is undisputed and patients have high expectations of this system. However, to be adopted by patients and clinicians, the device needs to improve glucose control as well as improve quality of life, or at least reduce some burden associated with diabetes management. Postprandial glucose excursions remain too large with most systems and need to be improved. These systems could lead to alleviation or simplification of CHO counting; however, this benefit should not be detrimental to overall glucose control. The optimal meal strategy for insulin boluses is yet to be determined and several challenges still need to be tackled.

**ACKNOWLEDGMENTS:** This manuscript was supported by grants from JDRF, NIH, CIHR and the J-A de Sève Chair to RRL. VG is a research scholar of FRQS (*Fonds de Recherche du Québec en Santé*). NT is a research scholar of the Canadian Institute for Health Research (CIHR).

**CONFLICTS OF INTEREST DISCLOSURES:** R. R. L. has received consultant/speaker honorariums and/or his institution received grants from Astra-Zeneca, Becton Dickinson, Bohringer, Eli Lilly, Janssen, Insulet, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda and Valeant. L. L. has received consultant/speaker honorariums and/or his institution received grants from Eli Lilly, Medtronic, Novo-Nordisk, Merck and Sanofi. No other competing financial interests were reported.

**Table 1.** Fully automated closed-loop system studies

Reference	Study design and CLS type	Control arms	N	Setting	Duration	Meals	Exercise	Main outcomes and postprandial outcomes
Steil GM et al. 2006 [26]	Nonrandomized; single-hormone	CSII (3-day)	10 Adults	Inpatient	28 to 30-h	Individualized: average between 45 and 88 g of CHO	-	No difference in mean glucose between CSII and CLS; 2-h postprandial glycaemia higher than target with CLS, especially after breakfast.
Weinzimer SA et al. 2008 [34]	Randomized; single-hormone	CLS + pre-meal priming bolus (25 to 50% of a CHO-matched bolus)	17 Adolescents (8 fully automated vs. 9 with meal priming bolus)	Inpatient	34-h	Unspecified	-	No difference in 24-h mean glucose levels and in nighttime glucose levels; daytime plasma glucose levels and postprandial peak glucose levels were significantly reduced with CLS + pre-meal-priming bolus compared with fully automated CLS.
Atlas E et al. 2010 [35]	Uncontrolled; Single-hormone	-	7 Adults	Inpatient	8-h or 24-h sessions	Three mixed meals of 17.5 to 70 g of CHO	-	Mean peak postprandial glucose levels = $12.4 \pm 1.2$ mmol/L; 73% of time in target range (3.9-10.0 mmol/L) and 27% of time >10 mmol/L.
El-Khatib FH et al. 2010 [36]	Uncontrolled Dual-hormone	-	11 Adults	Inpatient	27-h	3 meals, individualized (45 - 60 % of kcal from CHO per meal)	-	Seventeen hypoglycaemia episodes in 5 patients with slower insulin pharmacokinetics (PK) (0 episodes in repeated experiment following adjustments of insulin PK parameter settings); hyperglycaemic excursion following each meal; following adjustments, average time spent in target range was 74% and 51% for the faster and slower PK groups, respectively.
Breton M et al. 2012 [37]	Randomized cross-over; single-hormone	CSII	11 Adolescents and 27 adults	Inpatient	22-h	Variable meal CHO content ( $1.08 \pm 0.24$ g of CHO per kg of body weight)	30-min	2 Algorithms were tested: standard control to range (sCTR) and enhanced control to range (eCTR); both CLS significantly improved overall time between 3.9 and 10.0 mmol/L with no difference for overall time between 4.4 and 7.8 mmol/L compared with CSII; reduced hypoglycaemic risk with sCTR and no difference with eCTR compared with CSII.
Ruiz JL et al. 2012 [38]	Nonrandomized; single-hormone	Proportional-integral-derivative (PID) + insulin feedback (IFB)	4 Adolescents or adults	Inpatient	24-h PID vs. 24-h PID + IFB	Variable CHO content ( $254 \pm 41.7$ g for 3 meals) with identical meals on both days	-	Higher mean blood glucose with PID control compared with PID + IFB; no difference in post-meal BG excursions or area under the curve between both controllers; reduced hypoglycaemic event occurrence with PID + IFB (0 events) compared with PID alone (8 events).

<b>Weinzimer et al. 2012 [39]</b>	Randomized; single-hormone or insulin + pramlintide	CLS + pre-meal pramlintide injections (30µg)	8 Adolescents or adults	Inpatient	24-h CLS vs. 24-h CLS + pramlintide	Variable CHO-content (84 ± 26 g per meal) with identical meals on both days	-	With fully automated CLS, 75% of sensor glucose values were within target range, although lower during the day (63%); in CLS + pramlintide, there was a significant delay in time to peak prandial blood glucose and glycaemic excursions were reduced.
<b>Dassau E et al. 2013 [40]</b>	Uncontrolled; Single-hormone	CSII (outpatient)	15 Adults (18 tests)	Inpatient	6.3-h (3.4 to 8.3 h)	30 ± 5 g of CHO	-	Average time in target (4.4-10.0 mmol/L) = 70%; no hypoglycaemic event; Improved blood glucose control as compared with outpatient CSII in uncontrolled conditions.
<b>Mauseth R et al. 2013 [41]</b>	Uncontrolled; single-hormone	-	10 Adults	Inpatient	24-h	30g CHO breakfast and 60g CHO lunch	-	Mean blood glucose through experiment = 9.2 mmol/L with 65% of time spent in target range (3.9-10.0 mmol/L); 4-h post-meal blood glucose was within target for 64% and 16% of the time following the 30 and 60 g meals, respectively.
<b>Turksoy K et al. 2013 [42]</b>	Uncontrolled; single-hormone	-	3 Adults (7 tests)	Inpatient	32-h or 60-h	8 meals, variable CHO content (30 to 115g)	Yes, variable duration	Glucose remained within target range (3.9-10.0 mmol/L) 62% of the time, and 56% of the time following meals.
<b>Cameron F et al. 2014 [43]</b>	Uncontrolled; single-hormone	-	2 Cohorts with distinctive algorithms – 4 and 6 Adults	Inpatient	32-h	Five meals of 0.8 to 1.2g CHO / kg bodyweight	Walking only	Results for the second cohort, following algorithm improvements: mean sensor glucose = 8.0 ± 2.4 mmol/L with 75% of sensor readings between 3.9 and 10.0 mmol/L; 9% of time spent >13.9 mmol/L after 3 hours postprandial; one hypoglycaemic event.
<b>Blauw H et al. 2016 [47]</b> <b>Previous studies : [44-46]</b>	Randomized cross-over; dual-hormone	CSII	10 Adults	Outpatient	72-h	Unspecified (uncontrolled)	Unspecified (Allowed)	No difference in median glucose levels; increased time spent in target range (3.9 - 10 mmol/L) with the CLS compared with CSII; no difference for postprandial median glucose or time spent in hyperglycaemia (>10 mmol/L) for breakfast and dinner but improved postprandial glucose control for lunch with CLS compared with CSII.

Abbreviations: CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; CLS: closed-loop system; CHO: carbohydrate

**Table 2.** Hybrid closed-loop system studies with simplified meal bolus strategy

References	Study design and CLS type	Control Arms	Meal bolus description	N and Setting	Duration	Meals	Exercise	Main outcomes and postprandial outcomes
<b>Body weight dependent bolus</b>								
Haidar A et al. 2014 [50]	Randomized; dual-hormone	CHO-matched bolus	Based on body weight: 0.047 U/kg	12 Adults; inpatient	2 × 5-h	75 g CHO breakfast	–	Glucose values returned to pre-prandial levels after 5 h with the body weight dependent bolus and after 2 h with the CHO-matched bolus; 5-h incremental area under the curve and percentage of time above 10 mmol/L were lower after the CHO-matched bolus compared with the body weight dependent bolus
<b>Meal category announcement</b>								
Gingras V et al. 2016 [51]; previous study [52]	Randomized; single and dual-hormone	CHO-matched bolus and CSII	Based on semi-quantitative meal CHO content assessment; 1) snack <30 g (bolus for 15 g); 2) regular meal 30 to 60 g (bolus for 35 g); 3) large meal 60 to 90 g (bolus for 65 g); 4) very large meal >90 g (bolus for 95 g)	12 Adults; outpatient	5 × 15-h	Uncontrolled	Uncontrolled	Similar mean glucose level and percentage of time in target range with the CHO-matched boluses and simplified strategy using both single-hormone and dual-hormone CLS; increased time in hypoglycaemia with single and dual-hormone CLS and the simplified strategy compared with CSII
Russell SJ et al. 2016 [48] Previous study : [16]	Randomized cross-over; Dual-hormone	CSII	Meal type selection: breakfast, lunch or dinner; then, meal size selection: typical, more than usual, less than typical or small bite (individualized based on usual CHO intakes)	19 children; Outpatient	2 x 5-d	Uncontrolled	Uncontrolled	Lower mean sensor glucose was observed with CLS as compared with CSII; increased proportion of time within target range, including less time in hyperglycaemia; lower proportion of time spent in hypoglycaemia in CLS compared with CSII: lower % of time with sensor glucose <3.3 mmol/L and lower number of hypoglycaemia episodes requiring treatment.

Abbreviations: CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion; CHO: Carbohydrate, CLS: Closed-loop system

## REFERENCES

- 1 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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):977–986.
- 2 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 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.
- 3 Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003;290(16):2159–2167.
- 4 Savard V, Gingras V, Leroux C, et al. Treatment of hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes: an observational study. *Can J Diabetes.* 2016;40(4):318–323.
- 5 Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):19–23.
- 6 Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, 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;126:214–221.
- 7 Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research Group et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307–1316.
- 8 Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1218–1224.

- 9 Voelker R. “Artificial pancreas” is approved. *JAMA*. 2016;316(19): 1957.
- 10 Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795–1805.
- 11 Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013;368(9):824–833.
- 12 Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(8):595–604.
- 13 Del Favero S, Place J, Kropff J, 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):468–476.
- 14 Nimri R, Muller I, Atlas E, 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):3025–3032.
- 15 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*. 2015;3(12):939–947.
- 16 Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glyceemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313–325.
- 17 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):235–242.
- 18 Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2090–2095.
- 19 American Diabetes Association – Standards of Medical Care in Diabetes. 6. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S48–S56.

- 20 Scavone G, Manto A, Pitocco D, 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):477–479.
- 21 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):667–673.
- 22 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):1014–1016.
- 23 Agianniotis A, Anthimopoulos M, Daskalaki E, et al. GoCARB in the context of an artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):549–555.
- 24 Bally L, Dehais J, Nakas CT, et al. Carbohydrate estimation supported by the GoCARB system in individuals with type 1 diabetes: a randomized prospective pilot study. *Diabetes Care.* 2017;40(2):e6–e7.
- 25 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):311–315.
- 26 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):3344–3350.
- 27 Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1789–1796.
- 28 Bally L, Thabit H, Kojzar H, 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):261–270.



- 29 El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, 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):369–380.
- 30 Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, 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):155–163.
- 31 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(22):2129–2140.
- 32 Rossetti P, Quiros C, Moscardo V, et al. Closed-loop control of postprandial glycaemia using an insulin-on-board limitation through continuous action on glucose target. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(6):355–362.
- 33 Farrington C. Hacking diabetes: DIY artificial pancreas systems. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):332.
- 34 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):934–939.
- 35 Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1072–1076.
- 36 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):27ra27.
- 37 Breton M, Farret A, Bruttomesso D, et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes*. 2012;61(9):2230–2237.
- 38 Ruiz JL, Sherr JL, Cengiz E, et al. Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1123–1130.
- 39 Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, 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):1994–1999.

- 40 Dassau E, Zisser H, Harvey RA, et al. Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2013;36(4):801–809.
- 41 Mauseth R, Hirsch IB, Bollyky J, et al. Use of a “fuzzy logic” controller in a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(8):628–633.
- 42 Turksoy K, Bayrak ES, Quinn L, Littlejohn E, Cinar A. Multivariable adaptive closed-loop control of an artificial pancreas without meal and activity announcement. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(5):386–400.
- 43 Cameron F, Niemeyer G, Wilson DM, et al. Inpatient trial of an artificial pancreas based on multiple model probabilistic predictive control with repeated large unannounced meals. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(11):728–734.
- 44 van Bon AC, Luijf YM, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JB, DeVries JH. Feasibility of a portable bihormonal closed-loop system to control glucose excursions at home under free-living conditions for 48 hours. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(3):131–136.
- 45 van Bon AC, Hermanides J, Koops R, Hoekstra JB, DeVries JH. Postprandial glycaemic excursions with the use of a closed-loop platform in subjects with type 1 diabetes: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(4):923–928.
- 46 van Bon AC, Jonker LD, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JB, DeVries JH. Feasibility of a bihormonal closed-loop system to control postexercise and postprandial glucose excursions. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1114–1122.
- 47 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):671–677.
- 48 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(3):233–243.
- 49 Dassau E, Bequette BW, Buckingham BA, Doyle FJ III. Detection of a meal using continuous glucose monitoring: implications for an artificial beta-cell. *Diabetes Care*. 2008;31(2):295–300.

- 50 Haidar A, Farid D, St-Yves A, et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared with weight-dependent bolus. *Diabetes Metab.* 2014;40(3):211–214.
- 51 Gingras V, Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Simplified semi-quantitative 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):464–471.
- 52 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.
- 53 El-Khatib FH, Russell SJ, Magyar KL, et al. Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1701–1711.
- 54 American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2001;24(4):775–778.
- 55 Haidar A, Duval C, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Pharmacokinetics of insulin aspart and glucagon in type 1 diabetes during closed-loop operation. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(6):1507–1512.
- 56 Cengiz E. Undeniable need for ultrafast-acting insulin: the pediatric perspective. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(4):797–801.
- 57 Russell-Jones D, Bode BW, De Block 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;40(7):943–950.
- 58 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; Feb 6: doi: 10.1111/pedi.12506. [Epub ahead of print]

- 59 Heise T, Stender-Petersen K, Hovelmann U, 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;56(6):649–660.
- 60 Garg SK, Buse JB, Skyler JS, Vaughn DE, Muchmore DB. Subcutaneous injection of hyaluronidase with recombinant human insulin compared with insulin lispro in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1065–1069.
- 61 Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care*. 2013;36(2):273–275.
- 62 Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intra-peritoneal, or intravenous? Pros and cons. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(4):735–738.
- 63 Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al. Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Med*. 1996;100(4):412–417.
- 64 Catargi B, Meyer L, Melki V, Renard E, Jeandidier N; EVADIAC Study Group. Comparison of blood glucose stability and HbA1c between implantable insulin pumps using U400 HOE 21PH insulin and external pumps using lispro in type 1 diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Metab*. 2002;28(2):133–137.
- 65 Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intra-peritoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2010;33(1):121–127.
- 66 Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464–1476.
- 67 Basu A, Dube S, Veettil S, et al. Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(1):63–68.

- 68 Sinha M, McKeon KM, Parker S, et al. A comparison of time delay in three continuous glucose monitors for adolescents and adults. *J Diabetes Sci Technol.* 2017; Apr 1:1932296817704443. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817704443>. [Epub ahead of print].
- 69 Facchinetti A, Del Favero S, Sparacino G, Cobelli C. Model of glucose sensor error components: identification and assessment for new Dexcom G4 generation devices. *Med Biol Eng Comput.* 2015;53(12):1259–1269.
- 70 Taleb N, Emami A, Suppere C, 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):561–567.
- 71 Christiansen M, Bailey T, Watkins E, et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(10):881–888.
- 72 Zisser H, Renard E, Kovatchev B, et al. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(10):613–622.
- 73 Diabetes Research in Children Network Study Group, Buckingham BA, Kollman C, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(3):318–325.
- 74 Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(suppl 2):S3–S13.
- 75 Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2261–2267.
- 76 Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate

- exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1137–1143.
- 77 Smart CE, Evans M, O'Connell SM, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3897–3902.
- 78 Lodefalk M, Aman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(9):1030–1035.
- 79 Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*. 2013;36(4):810–816.
- 80 Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(5):673–682.
- 81 Hinshaw L, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes: implications for a closed-loop system. *Diabetes*. 2013;62(7):2223–2229.
- 82 Ruan Y, Thabit H, Leelarathna L, et al. Variability of insulin requirements over 12 weeks of closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):830–832.
- 83 Zisser H, Palerm CC, Bevier WC, et al. Clinical update on optimal prandial insulin dosing using a refined run-to-run control algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3 (3):487–491.
- 84 Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, 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.
- 85 Hovorka R, Elleri D, Thabit H, 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):1204–1211.
- 86 DeBoer MD, Breton MD, Wakeman C, et al. Performance of an artificial pancreas system for young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19 (5):293–298.

- 87 Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999;48(10):2039–2044.
- 88 Campbell MS, Schatz DA, Chen V, et al. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D exchange clinic registry experience. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):110–117.
- 89 Olinder AL, Kernell A, Smide B. Missed bolus doses: devastating for metabolic control in CSII-treated adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(2):142–148.
- 90 Burdick J, Chase HP, Slover RH, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e221–e224.
- 91 Vanderwel BW, Messer LH, Horton LA, et al. Missed insulin boluses for snacks in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):507–508.
- 92 Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. Can children with type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabet Med*. 2010;27(3):348–353.
- 93 Neumark-Sztainer D, Patterson J, Mellin A, et al. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1289–1296.
- 94 Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000;320(7249):1563–1566.
- 95 Elleri D, Maltoni G, Allen JM, et al. Safety of closed-loop therapy during reduction or omission of meal boluses in adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1174–1178.
- 96 Chernavvsky DR, DeBoer MD, Keith-Hynes P, et al. Use of an artificial pancreas among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(1):28–35.

- 97 Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1036–1043.
- 98 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(4):297–305.
- 99 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.
- 100 Joshi AB, Rus E, Kirsch LE. The degradation pathways of glucagon in acidic solutions. *Int J Pharm*. 2000;203(1–2):115–125.
- 101 Onoue S, Ohshima K, Debari K, et al. Mishandling of the therapeutic peptide glucagon generates cytotoxic amyloidogenic fibrils. *Pharm Res*. 2004;21(7):1274–1283.
- 102 Newswanger B, Ammons S, Phadnis N, 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.
- 103 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.
- 104 Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev*. 2015;67(3):564–600.
- 105 Edelman S, Garg S, Frias J, 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):2189–2195.
- 106 Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, 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):1127–1134.
- 107 Younk LM, Mikeladze M, Davis SN. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data as its introduction. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(9):1439–1451.



- 108 Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015;4:212283.
- 109 Ilkowitz JT, Katikaneni R, Cantwell M, Ramchandani N, Heptulla RA. Adjuvant liraglutide and insulin versus insulin monotherapy in the closed-loop system in type 1 diabetes: a randomized open-labeled crossover design trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(5):1108–1114.
- 110 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):1011–1017.
- 111 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;11 (3):602–610.

**5.3 Article 3: Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial**

Article publié dans *Diabetes & Metabolism* 2016; 42(1):47-54.

**Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate counting burden in type 1 diabetes: A randomized crossover trial**

Véronique Gingras<sup>a-b</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>a-d,f</sup>, Virginie Messier<sup>a</sup>, Martin Ladouceur<sup>d</sup>, Laurent Legault<sup>e</sup>, Ahmad Haidar<sup>a-f</sup>

<sup>a</sup> Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>b</sup> Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>c</sup> Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

<sup>d</sup> Research Center of the Université de Montréal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada

<sup>e</sup> Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

<sup>f</sup> Division of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

**Abbreviated title:** Artificial pancreas and carbohydrate counting

Corresponding author: **Rémi Rabasa-Lhoret, MD., Ph.D.**

## **Abstract**

### **Aim**

Carbohydrate-counting is a complex task for many patients with type 1 diabetes. This study examined whether an artificial pancreas, delivering insulin and glucagon based on glucose sensor readings, could alleviate the burden of carbohydrate-counting without degrading glucose control.

### **Methods**

Twelve adults were recruited into a randomized, three-way, crossover trial (ClinicalTrials.gov identifier No. NCT01930097). Participants were admitted on three occasions from 7AM to 9PM and consumed a low-carbohydrate breakfast (women: 30 g; men: 50 g), a medium-carbohydrate dinner (women: 50 g; men: 70 g) and a high-carbohydrate lunch (women: 90 g; men: 120 g). At each visit, glucose levels were randomly regulated by: (1) conventional pump therapy; (2) an artificial pancreas (AP) accompanied by prandial boluses, matching the meal's carbohydrate content based on insulin-to-carbohydrate ratios (AP with carbohydrate-counting); or (3) an AP accompanied by prandial boluses based on qualitative categorization (regular or large) of meal size (AP without carbohydrate-counting).

### **Results**

The AP without carbohydrate-counting achieved similar incremental AUC values compared with carbohydrate-counting after the low- ( $P = 0.54$ ) and medium- ( $P = 0.38$ ) carbohydrate meals, but yielded higher post-meal excursions after the high-carbohydrate meal ( $P = 0.004$ ). The AP with and without carbohydrate-counting yielded similar mean glucose levels ( $8.2 \pm 2.1$  mmol/L vs.  $8.4 \pm 1.7$  mmol/L;  $P = 0.52$ ), and both strategies resulted in lower mean glucose compared with conventional pump therapy ( $9.6 \pm 2.0$  mmol/L;  $P = 0.02$  and  $P = 0.03$ , respectively).

### **Conclusion**

The AP with qualitative categorization of meal size could alleviate the burden of carbohydrate-counting without compromising glucose control, although more categories of meal sizes are probably needed to effectively control higher-carbohydrate meals.

## Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic disease caused by the autoimmune destruction of beta cells; it is treated by intensive insulin therapy using either multiple daily injections or an infusion pump. To reduce the risk of long-term microvascular and macrovascular complications, insulin therapy aims for tight glucose control, as assessed by glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) values < 7%, while minimizing hypoglycaemia [1, 2]. However, most patients do not achieve glycaemic targets, as shown by an average HbA<sub>1c</sub> > 8% and a high frequency of hypoglycaemia [3, 4].

Current insulin therapy involves prandial boluses to cover the insulin needs of meals, and basal delivery to cover between meal and overnight insulin needs. A meal's carbohydrate content is the main determinant of prandial insulin needs and, consequently, accurate carbohydrate-counting is recommended [5, 6] and associated with better glycaemic control [7] in T1D patients. However, accurate carbohydrate-counting is a challenging task for many patients, as it has an estimation error of around 20% [8].

Artificial pancreas systems are emerging technologies to treat T1D [9], and two configurations have been proposed: one infuses insulin [10]; and the other infuses insulin and glucagon [11]. Artificial pancreas systems direct insulin and glucagon delivery based on glucose sensor readings, and improve glucose control compared with conventional therapies [9, 10-14]. Early artificial pancreas studies attempted to avoid carbohydrate-counting by omitting prandial boluses and relying exclusively on glucose sensor readings to cover meal-related insulin needs [15, 16]. However, due to delays in rapid-acting insulin absorption [17, 18] compared with meal glucose absorption, this approach resulted in prolonged hyperglycaemia [15, 16], although more advanced dosing algorithms are currently being investigated [19]. An alternative approach that would also avoid carbohydrate-counting, but which necessitates announcing the meal to the algorithm, is to give a partial prandial bolus regardless of the carbohydrate content of the meal and, instead, dependent on, for example, body weight, total daily insulin or insulin-to-carbohydrate ratio. The artificial pancreas would then adjust its basal insulin delivery on the basis of glucose readings to provide postprandial insulin. This approach achieves better postprandial control than complete omission of the prandial bolus [15, 20, 21].

Although the artificial pancreas accompanied by partial boluses eliminates the need for precise carbohydrate-counting, this benefit should be obtained without degrading glucose control. Our team has previously shown that a weight-dependent partial bolus can be associated with larger postprandial glucose excursions compared with a carbohydrate-matching bolus after a large breakfast [22]. No other study has compared partial bolus strategies with carbohydrate-matching boluses. For this reason, the present study compared:

- an artificial pancreas accompanied by a partial bolus strategy based on qualitative meal size assessment while taking into account individualized insulin-to-carbohydrate ratios (artificial pancreas without carbohydrate-counting);
- an artificial pancreas accompanied by carbohydrate-matching boluses (artificial pancreas with carbohydrate-counting);
- conventional pump therapy accompanied by carbohydrate-matching boluses.

Our hypothesis was that the artificial pancreas without carbohydrate-counting would achieve comparable control to the artificial pancreas with carbohydrate-counting, and both these strategies would be superior to conventional pump therapy.

## **Methods**

### Study design

This was an open-label randomized, three-way, crossover study to compare the efficacy of an artificial pancreas requiring no carbohydrate-counting, an artificial pancreas accompanied by carbohydrate-counting, and conventional pump therapy with carbohydrate-counting in regulating glucose levels in adults with T1D (ClinicalTrials.gov identifier No. NCT01930097).

### Study population

Patients were recruited from October 2013 to February 2014, and tested at the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM; Clinical Research Institute of Montreal) in Quebec, Canada. Included were adults ( $\geq 18$  years of age) with T1D for at least a year and using insulin pump therapy for at least 3 months. Poorly controlled patients ( $HbA_{1c} \geq 12\%$ ) and patients with gastroparesis were excluded. Other exclusion criteria were applied as detailed in the clinical

trial registry. The IRCM ethics committee approved the study, and all participants provided their informed written consent.

### Study procedures

Study participants underwent a complete medical examination at the screening visit. Their basal rates and insulin-to-carbohydrate ratios were optimized by a registered nutritionist over the following 10 days, if needed.

The three interventional visits were separated by 3–30 days. For each visit, patients fasted from midnight of the previous night and were then admitted to a clinical research facility from 0700 to 2100 h. Standardized meals were served at 0800 h (50 g of carbohydrate for men; 30 g of carbohydrate for women), 1200 h (120 g of carbohydrate for men; 90 g of carbohydrate for women) and 1700 h (70 g of carbohydrate for men; 50 g of carbohydrate for women). Patients had two options for each meal and consumed the selected meal on all three interventional visits (Appendix A has a description of the meals and their full macronutrient composition, see supplementary material associated with this article online). Between meals, patients were allowed to do sedentary activities (such as reading, watching television, playing video games). Between 1600 and 1700 h, patients were allowed to take a leisurely walk.

On admission, the patients' pumps were substituted with the study pump (ACCU-CHEK® Combo system, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), and a cannula was inserted into an arm vein for blood sampling. Venous blood samples were taken every 20 min from 0700 to 2100 h for determination of plasma glucose, in duplicate, using the YSI 2300 STAT Plus Analyzer (YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH, USA). If plasma glucose fell to < 3.6 mmol/L, the sampling rate was increased to every 10 min until levels were again > 3.6 mmol/L; 15 g of oral carbohydrate were given if plasma glucose dropped to < 3.3 mmol/L with hypoglycaemia symptoms or to < 3.0 mmol/L regardless of symptoms or not. Participants were blinded to hormonal infusions during artificial pancreas visits, and to interstitial and plasma glucose readings during all interventions.

During conventional pump therapy visits, subjects adjusted insulin aspart delivery (NovoRapid®, Novo Nordisk, Mississauga, Canada) as per their standard practice, including temporary basal and correction boluses. They had access to their finger-stick glucose measurements and were advised to measure their glucose levels as per usual. The carbohydrate contents of meals were revealed to participants to allow them to deliver their boluses based on their insulin-to-carbohydrate ratios, as calculated by the pump bolus wizard.

During both artificial pancreas visits, glucose levels were regulated using a dual-hormone (insulin and glucagon) closed-loop delivery system. Insulin aspart and recombinant glucagon (GlucaGen®, Paladin Labs Inc., Montreal, QC, Canada) were delivered using two subcutaneous infusion pumps. Glucose levels were measured by a glucose sensor (Enlite Sensor®, Medtronic MiniMed, Inc., Northridge, CA, USA), which was calibrated against capillary glucose measurements. Real-time sensor readings were entered manually into a laptop computer every 10 min, which generated recommendations for basal insulin and glucagon mini-boluses. The recommended basal and bolus delivery rates were then manually delivered via the pumps. The recommendations were generated based on a predictive algorithm, which has been described and tested in previous studies [11 23]. The algorithm was initialized using body weight, daily insulin requirements and insulin-to-carbohydrate ratios.

On visits where the artificial pancreas was accompanied by carbohydrate-counting, prandial boluses were calculated using individualized insulin-to-carbohydrate ratios multiplied by the meal carbohydrate content. Moreover, the meal carbohydrate contents and prandial boluses were entered into the algorithm, which included them in its calculations of postprandial basal insulin and glucagon boluses.

On visits where the artificial pancreas was not accompanied by carbohydrate-counting, prandial boluses were calculated using individualized insulin-to-carbohydrate ratios and qualitative meal size assessment. Meals were assessed as either (1) 'regular' or (2) 'large'. Regular meals were defined as any meal with < 60 g of carbohydrates, while large meals were those with > 60 g of carbohydrates. For all regular meals, prandial boluses were calculated as individualized insulin-to-carbohydrate ratios multiplied by 35. For all large meals, prandial boluses were calculated as insulin-to-carbohydrate ratios multiplied by 65. Meal size assessments (regular or large) and



prandial boluses were entered into the algorithm, which used these data to calculate the postprandial basal insulin and glucagon boluses.

## Outcomes

The primary study outcome was the 4-h post-meal incremental area under the curve (iAUC) for each ingested meal during the two artificial pancreas interventions (with and without carbohydrate-counting). Secondary outcomes were percentage of time that plasma glucose was within the target range (4.00–10.00 mmol/L), mean blood glucose concentration, percentage of time spent below the target range, percentage of time spent above the target range, total amount of insulin delivered, the standard deviation (SD) of plasma glucose concentrations and the number of participants with hypoglycaemic events requiring treatment (plasma glucose < 3.0 mmol/L regardless of symptoms or not, or < 3.3 mmol/L with symptoms). All comparisons between the artificial pancreas interventions and conventional pump therapy were secondary and for exploratory purposes only and, therefore, did not require multiplicity adjustment.

## Calculation of sample size and randomization

Our present study was powered to detect a mean interventional difference of 0.75 mmol/L for our primary endpoint (iAUC at 4-h post-meal). It was estimated, based on data from our previous study [22], that the SD of the paired differences in AUC would be 0.8 mmol/L. After correcting for multiple comparisons using the Bonferroni method, power calculations revealed that 12 subjects were necessary to achieve an 80% statistical power. Block randomization, created by a third party unrelated to the project, was used with an equal allocation ratio to generate allocation sequences. Patients were blinded to bolus type during the artificial pancreas visits, but not to the type of intervention (artificial pancreas vs. conventional pump therapy).

## Statistical analyses

Pairwise comparisons for our primary endpoints were estimated from a linear mixed-effect model with treatment, period, sequence and starting glucose levels as fixed effects, and individuals as random effects. All pairwise comparisons for our secondary continuous outcomes were similarly estimated. Endpoints that did not respect normality assumptions were log-

transformed. Bonferroni adjustments were made for multiple comparisons of the primary outcome, where statistical significance was defined as  $P < 0.0167$  ( $0.05/3$ ). Data are presented as medians (interquartile range [IQR]) or means  $\pm$  SD.

## Results

Twelve participants completed the study and were included in the analysis (Fig. 1). Participants (50% men and 50% women) were  $51.3 \pm 14.8$  years old, with HbA 1c values of  $7.4 \pm 0.9\%$  and duration of diabetes of  $32.6 \pm 13.9$  years (Table 1).

Fig. 2 shows plasma glucose profiles as well as insulin and glucagon deliveries. Plasma glucose was initially lower during visits involving the artificial pancreas without carbohydrate-counting compared with visits of conventional pump therapy and the artificial pancreas with carbohydrate-counting (6.2 vs. 8.4 and 8.0, respectively;  $P = 0.04$  and  $P = 0.048$ , respectively, for both comparisons; Table 2). Analyses of mean plasma glucose and time spent within specific glucose ranges thus adjusted for starting plasma glucose. The primary outcome, the iAUC, is also corrected for starting glucose level.

For post-meal glucose control, both artificial pancreas strategies yielded similar glucose excursions (as measured by iAUC) after breakfast and dinner (small and medium meals, respectively). After lunch (a large meal), the artificial pancreas without carbohydrate-counting yielded higher post-meal excursions than the artificial pancreas with carbohydrate-counting (glucose AUC: 3.32 vs. 1.44 mmol/L;  $P = 0.004$ ; Table 2). No significant difference was observed between conventional therapy and both artificial pancreas strategies in glucose excursions for all three meals ( $P > 0.05$ ; Table 2).

Also, no difference between the two artificial pancreas interventions (with and without carbohydrate-counting) was observed for mean plasma glucose and time spent within the target range of 4.0–10.0 mmol/L ( $P > 0.05$ ; Table 2). Moreover, the artificial pancreas without carbohydrate-counting achieved a lower mean plasma glucose and greater time spent in the target range compared with conventional pump therapy [mean glucose: 8.4 vs. 9.6 mmol/L ( $P = 0.02$ ); time within target: 64.2% vs. 49.9% ( $P = 0.03$ ); Table 2]. No significant difference was observed related to the order of the intervention (data not shown).

As expected with the interventions, bolus insulin delivery was lower with the artificial pancreas with no carbohydrate-counting compared with conventional pump therapy as well as the artificial pancreas with carbohydrate-counting ( $P < 0.001$ ; Table 2, Fig. 2). However, slightly more insulin boluses were given during conventional therapy than during the artificial pancreas with carbohydrate-counting (22.5 U vs. 20.6 U;  $P = 0.02$ ; Table 2), despite identical meal intakes and insulin-to-carbohydrate ratios. This difference was due to additional correction boluses taken at meal times or between meals by patients using conventional pump therapy. Seven (58%) of the participants took at least one correction bolus between meals during conventional therapy visits (total: 11 boluses). As expected, larger basal insulin delivery was observed with the artificial pancreas without carbohydrate-counting (14.4 U) than with either conventional therapy (9.8 U;  $P = 0.004$ ) or the artificial pancreas with carbohydrate-counting (10.5 U;  $P < 0.001$ ; Table 2, Fig. 2). Total insulin delivery was lower with the artificial pancreas without carbohydrate-counting than with conventional pump therapy and the artificial pancreas with carbohydrate-counting (Table 2).

Fig. 3 shows the percentage of participants with plasma glucose  $> 10.0$  mmol/L during the course of our experiment. The percentage of time that plasma glucose was  $> 10.0$  mmol/L was similar during both artificial pancreas visits (21% with vs. 29% without carbohydrate-counting;  $P = 0.36$ ; Table 2) and lower than during conventional treatment visits (41%;  $P = 0.03$  vs. with carbohydrate-counting;  $P = 0.09$  vs. without carbohydrate-counting; Table 2).

The percentage of time spent at  $< 4.0$  mmol/L did not differ significantly across the three interventions ( $P > 0.05$ ; Table 2). However, two participants (16%) had hypoglycaemia requiring oral treatment ( $< 3.3$  mmol/L with symptoms or  $< 3.0$  mmol/L regardless of symptoms) with the artificial pancreas and no carbohydrate-counting (four events) compared with four participants (33%) with the artificial pancreas and carbohydrate-counting (eight events), and four participants (33%) using conventional therapy (six events). One participant accounted for nearly half the events, experiencing three events with the artificial pancreas without carbohydrate-counting, four events with the artificial pancreas with carbohydrate-counting and two events with conventional therapy. At times of hypoglycaemia events during artificial pancreas visits (total: 12 events), the sensor overread by a median of 2.2 mmol/L during

visits without carbohydrate-counting (sensor value was  $> 4.7$  mmol/L for all events) and by 1.6 mmol/L during visits with carbohydrate-counting (sensor value was  $> 4.0$  mmol/L for all events except one at 3.7 mmol/L). This indicates that hypoglycaemic events with the artificial pancreas were related to sensor overreadings rather than recommendations made by the dosing algorithm. Fig. 2 shows these hypoglycaemic events in a series of graphs.

The amounts of glucagon delivered were similar during both artificial pancreas visits – with carbohydrate-counting, 0.044 mg (0–0.076 mg) vs. without carbohydrate-counting, 0.042 mg (0.033–0.089 mg);  $P = 0.75$  – but their distribution was different. Although most of the glucagon was given during the late postprandial period during both artificial pancreas visits, glucagon was more often delivered in the early postprandial period when carbohydrate-counting was used. Without carbohydrate-counting, only 7% of the glucagon was delivered within the first 2 h postprandially (29% for 3 h postprandially) compared with 14% when carbohydrate-counting was involved (51% for 3 h postprandially). The size of the glucagon boluses did not differ between the two artificial pancreas visits: with carbohydrate-counting, 0.013 mg (0.010–0.019 mg) vs. without carbohydrate-counting, 0.013 mg (0.011–0.019 mg). Also, no participant reported any symptoms following glucagon boluses.

## **Discussion**

Our study tested whether a simplified bolus strategy using an artificial pancreas could result in comparable glucose control in comparison to the standard carbohydrate-matching bolus strategy. With the simplified strategy, glucose control was comparable to the carbohydrate-matching bolus after small and medium meals (as assessed by iAUC), but led to larger excursions after the large meal. In an exploratory analysis, both artificial pancreas strategies resulted in lower mean glucose and more time spent within the target range compared with conventional pump therapy.

Most strategies aiming to eliminate carbohydrate-counting with the artificial pancreas used body weight to determine the aggressiveness of prandial boluses [15, 20, 22], but our present study used insulin-to-carbohydrate ratios instead. This choice was based on a secondary analysis from our previous study [22], which showed that, when body weight is used, the prandial bolus led

to bigger glucose excursions (compared with a carbohydrate-matching bolus) proportionally to individualized insulin-to-carbohydrate ratios. Moreover, using insulin-to-carbohydrate ratios benefits from the ability: (a) to have different levels of aggressiveness at different times of the day; and (b) to individualize the aggressiveness level for subjects with the same body weight. These are important factors, given the diurnal patterns and interindividual variability of postprandial insulin requirements [24]. Operation over multiple days would also allow estimation algorithms to optimize insulin-to-carbohydrate ratios automatically.

Although the same amounts of glucagon were delivered, their distribution differed between the two artificial pancreas interventions. In the early postprandial period, glucagon was delivered more often following the carbohydrate-matching boluses than after non-matched boluses. Also, glucagon delivery during both artificial pancreas interventions did not significantly reduce either time spent in hypoglycaemia or postprandial hypoglycaemic events compared with conventional pump therapy, as had been expected from our previous studies using the same algorithm for the postprandial phase [11, 23]. This was mostly due to sensor overreadings, as most hypoglycaemic events, except one, happened when sensor readings were  $> 4$  mmol/L. Moreover, one participant was responsible for 70% of all events (7/10) during the artificial pancreas interventional visits. Increased sensor accuracy should reduce such postprandial hypoglycaemic episodes.

Our present study has several limitations. First, our strategy led to bigger glucose excursions after the large meal compared with carbohydrate-matching boluses. This was due to the large mismatch between the two prandial boluses (9.6 U vs. 5.7 U;  $P < 0.001$ ), which might be mitigated by having more qualitative meal size categories, such as ‘regular’, ‘large’ and ‘very large’ as opposed to only ‘regular’ and ‘large’, with the ‘very large’ category associated with larger boluses. Second, our study was conducted in an inpatients setting in which the intervention with carbohydrate-counting relied on counting accuracy. As real-life counting errors are in the order of around 20% [8], our present findings need to be confirmed in outpatients studies. Third, although our strategy alleviated the need for precise carbohydrate-counting, qualitative meal size assessment was still necessary, indicating that a certain degree of carbohydrate-counting knowledge is still required to avoid meal size misclassification and that patients would also need to understand that a large meal denotes a carbohydrate-rich meal

and not a large-quantity meal. Also, the starting glucose was statistically lower in the group with the artificial pancreas without carbohydrate-counting. Even though statistical correction was applied, it cannot be excluded that the post-breakfast glucose control and percentage of time spent at  $> 10$  mmol/L may have been affected by the divergent starting glucose concentration. Finally, our study used manual rather than laptop-based [25] or phone-based [26] automated control, although this is unlikely to have affected the clinical conclusions. Moreover, manual control resulted in robust data transmission and avoided the technical problems experienced by others [25-27], mimicking the performance of a future integrated system.

## **Conclusion**

To the best of our knowledge, this was the first study to compare, over three consecutive meals, the efficacy of an artificial pancreas without carbohydrate-counting and an artificial pancreas based on the current recommendation for carbohydrate-matching prandial boluses. Unlike current therapies where non-matched prandial boluses degrade glucose control [28], our present study suggests that an artificial pancreas with qualitative categorization of meal size might alleviate the burden of carbohydrate-counting without compromising glucose control, although three categories of meal sizes are likely to be needed to effectively control very large meals.

## **Disclosure of interest**

R.R.L. has received consultant/speaker honoraria and/or grants from AstraZeneca, Becton Dickinson (BD), Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, LifeScan, Medtronic, Merck, Novartis, NeoMed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda and Valeant. A.H. and R.R.L. own IPs in the area of artificial pancreas. The other authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

## **Acknowledgments**

We would first like to express our gratitude to all participants in this study. We thank Melika Forde and Cherylene Pinaroc, who provided nursing support. We would also like to thank Annie Tardif, Diane Mignault, Nicolas Bougette and Anne Sarais for their support in conducting the sample analyses.

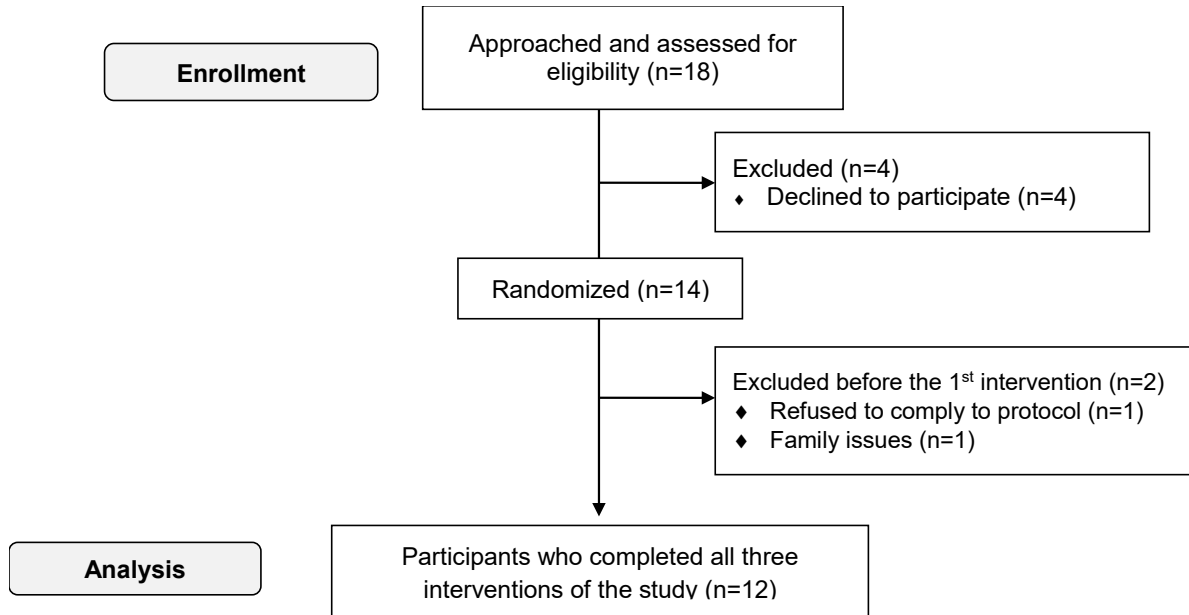
## References

- [1]. Imran S.A., Rabasa-Lhoret R., and Ross S.: Targets for glycaemic control. *Can J Diabetes* 2013; 37: pp. S31-S34
- [2]. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 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: pp. 977-986
- [3]. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: pp. 2159-2167
- [4]. Cryer P.E.: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: pp. 937-948
- [5]. 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: pp. 477-479
- [6]. Rabasa-Lhoret R., Garon J., Langelier H., Poisson D., and Chiasson J.L.: 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: pp. 667-673
- [7]. Mehta S.N., Quinn N., Volkening L.K., and Laffel L.M.: Impact of carbohydrate counting on glycaemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: pp. 1014-1016
- [8]. Brazeau A.S., Mircescu H., Desjardins K., Leroux C., Strychar I., Ekoe J.M., et al: Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: pp. 19-23
- [9]. Hovorka R.: Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: pp. 385-395
- [10]. Hovorka R., Allen J.M., Elleri D., Chassin L.J., Harris J., Xing D., et al: Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375: pp. 743-751
- [11]. 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: pp. 297-305
- [12]. Russell S.J., El-Khatib F.H., Sinha M., Magyar K.L., McKeon K., Goergen L.G., et al: Outpatient glycaemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: pp. 313-325

- [13]. Leelarathna L., Dellweg S., Mader J.K., Allen J.M., Benesch C., Doll W., et al: Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care* 2014; 37: pp. 1931-1937
- [14]. 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: pp. 3025-3032
- [15]. Weinzimer S.A., Steil G.M., Swan K.L., Dziura J., Kurtz N., and Tamborlane W.V.: 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: pp. 934-939
- [16]. El-Khatib F.H., Russell S.J., Nathan D.M., Sutherland R.G., and Damiano E.R.: A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2010; 2: pp. 27ra
- [17]. Haidar A., Elleri D., Kumareswaran K., Leelarathna L., Allen J.M., Caldwell K., et al: Pharmacokinetics of insulin aspart in pump-treated subjects with type 1 diabetes: reproducibility and effect of age, weight, and duration of diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: pp. e173-e174
- [18]. Haidar A., Duval C., Legault L., and Rabasa-Lhoret R.: Pharmacokinetics of insulin aspart and glucagon in type 1 diabetes during closed-loop operation. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: pp. 1507-1512
- [19]. Cameron F., Niemeier G., Wilson D.M., Bequette B.W., Benassi K.S., Clinton P., et al: Inpatient trial of an artificial pancreas based on multiple model probabilistic predictive control with repeated large unannounced meals. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: pp. 728-734
- [20]. El-Khatib F.H., Russell S.J., Magyar K.L., Sinha M., McKeon K., Nathan D.M., et al: Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: pp. 1701-1711
- [21]. Chase H.P., Doyle F.J., Zisser H., Renard E., Nimri R., Cobelli C., et al: Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: pp. 623-632
- [22]. 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: pp. 211-214
- [23]. Haidar A., Legault L., Messier V., Mitre T.M., Leroux C., and Rabasa-Lhoret R.: Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 3: pp. 17-26
- [24]. Hinshaw L., Dalla Man C., Nandy D.K., Saad A., Bharucha A.E., Levine J.A., et al: Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes: implications for a closed-loop system. *Diabetes* 2013; 62: pp. 2223-2229



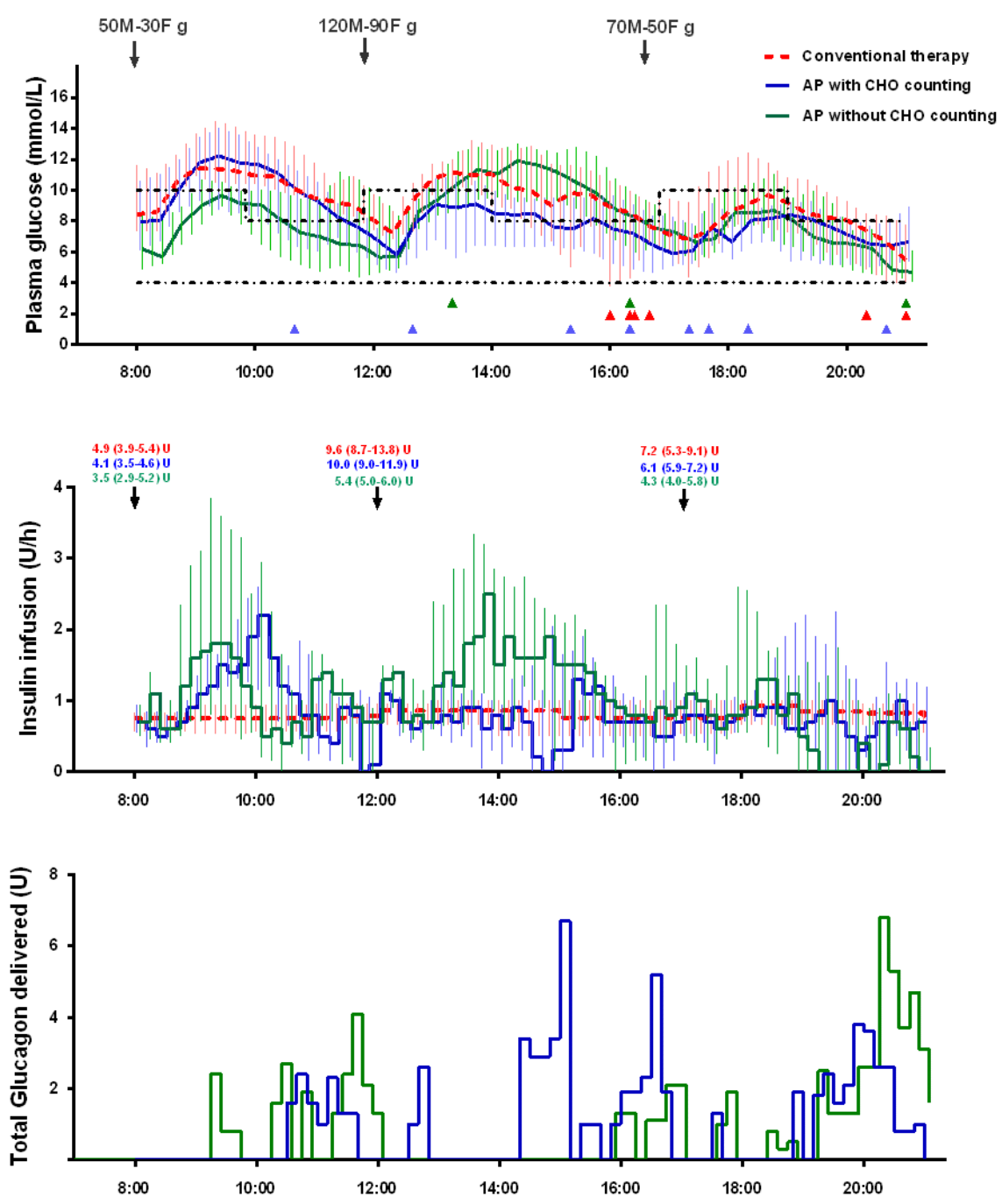
- [25]. Hovorka R., Elleri D., Thabit H., Allen J.M., Leelarathna L., El-Khairi R., et al: Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37: pp. 1204-1211
- [26]. Russell S.J., El-Khatib F.H., Sinha M., Magyar K.L., McKeon K., Goergen L.G., et al: Outpatient glycaemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: pp. 313-325
- [27]. Ly T.T., Breton M.D., Keith-Hynes P., De Salvo D., Clinton P., Benassi K., et al: Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care* 2014; 37: pp. 2310-2316
- [28]. Bell K.J., Barclay A.W., Petocz P., Colagiuri S., and Brand-Miller J.C.: Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: pp. 133-140



**Figure 1** Flow chart of how participants were recruited into the crossover study.

**Table 1** Characteristics of study participants.

<b>Characteristics</b>	<b>Mean ± SD</b>
<b>Age, years</b>	51.3 ± 14.8
<b>Duration of diabetes, years</b>	32.6 ± 13.9
<b>Weight, kg</b>	73.3 ± 12.6
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	26.3 ± 4.0
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	7.4 ± 0.9
<b>Total daily insulin dose (U/kg/day)</b>	0.53 ± 0.18



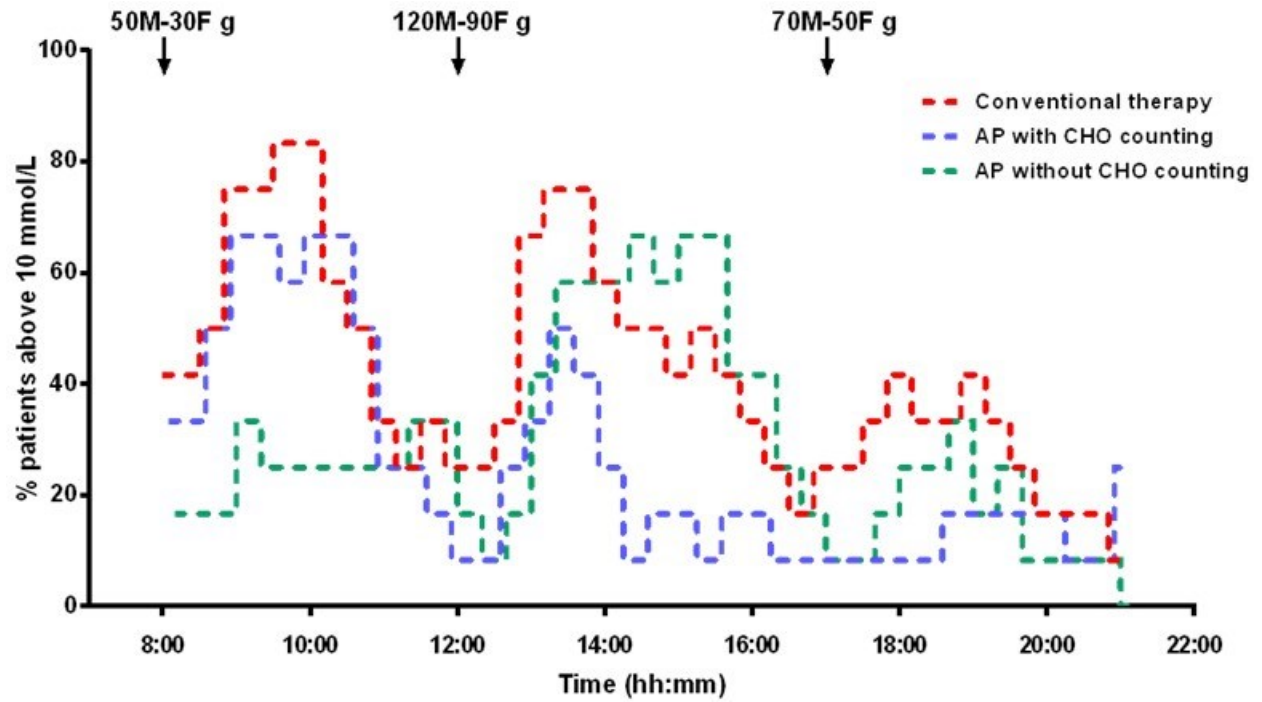
**Figure 2** Patient profiles (medians and interquartile ranges) of (upper) plasma glucose and (middle) insulin delivery, and (lower) histogram of glucagon delivery. AP: artificial pancreas; CHO: carbohydrate; 50 M–30 W g/120 M–90 W g/70 M–50 W g: men 50 g, women 30 g/men 120 g, women 90 g/men 70 g, women 50 g.

**Table 2** Comparison of all study interventional outcomes for 12 adults with type 1 diabetes.

Outcome	Intervention, median (IQR)			P value <sup>a</sup>		
	AP with carbohydrate-counting [1]	AP without carbohydrate-counting [2]	CSII [3]	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
<b>Post-meal glucose iAUC, mmol/L <sup>b</sup></b>						
<b>Breakfast</b>	1.11 (0.33–2.29)	1.31 (0.20–3.32)	1.82 (0.27–2.33)	0.54	0.53	0.96
<b>Lunch</b>	1.44 (–0.34–1.88)	3.32 (0.88–4.46)	1.48 (–0.73–3.15)	0.004	0.38	0.26
<b>Dinner</b>	1.01 (0.45–1.76)	0.44 (–1.2–1.73)	–0.09 (–0.68–2.07)	0.38	0.51	0.55
<b>Plasma glucose at start of visit, mmol/L</b>	8.0	6.2	8.4	0.048	0.54	0.04
<b>Plasma glucose level, mmol/L, mean ± SD <sup>*</sup></b>	8.2 ± 2.1	8.4 ± 1.7	9.6 ± 2.0	0.52	0.03	0.02
<b>SD of plasma glucose level, mmol/L, median (IQR)</b>	2.4 (1.5–3.8)	2.4 (0.2–4.9)	2.7 (1.9–3.9)	0.22	0.24	0.95
<b>Time spent at specific glucose level, % <sup>*</sup></b>						
<b>Target range <sup>c</sup></b>	66.8 (56.2–79.7)	64.2 (54.1–75.3)	49.9 (32.2–70.8)	0.70	0.10	0.03
<b>&lt; 4.0 mmol/L</b>	0.1 (0.0–8.7)	5.4 (0.0–8.4)	5.6 (0.0–10.3)	0.69	0.81	0.68
<b>&gt; 10.0 mmol/L</b>	20.7 (11.3–39.3)	29.3 (16.2–40.0)	40.5 (28.1–55.2)	0.36	0.03	0.09
<b>Insulin delivery</b>						
<b>Basal insulin delivery, U</b>	10.5 (9.4–16.5)	14.4 (12.6–17.7)	9.8 (7.7–12.5)	< 0.001	0.21	0.004
<b>Bolus insulin delivery, U</b>	20.6 (17.7–24.5)	14.4 (12.4–17.2)	22.5 (18.2–31.9)	< 0.001	0.02	< 0.001
<b>Total insulin delivery, U</b>	33.0 (27.8–41.1)	29.5 (26.1–36.1)	34.3 (26.4–42.7)	0.008	0.91	0.06
<b>Glucagon delivery, mg</b>	0.044 (0.00–0.08)	0.042 (0.03–0.09)	–	0.75	–	–

IQR: interquartile range; AP: artificial pancreas; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (pump therapy); iAUC: incremental area under the curve; SD: standard deviation. <sup>a</sup> Linear mixed-model analyses; <sup>b</sup> Primary endpoint was comparison of two AP strategies; <sup>c</sup> 4.0–10.0 mmol/L.

\* Model further adjusted for starting plasma glucose.



**Figure 3** Graph showing percentages of patients with glucose > 10 mmol/L between 0800 h and 2100 h. AP: artificial pancreas; CHO: carbohydrate; 50 M–30 W g/120 M–90 W g/70 M–50 W g: men 50 g, women 30 g/men 120 g, women 90 g/men 70 g, women 50 g.

**APPENDIX A - Menus and macronutrient composition of study meals**

**Men's menu**

**Breakfast A**

2 slices wholewheat bread  
Peanut butter  
Raspberry jam  
Chocolate milk

*Macronutrient composition:* 440 kcal; 56 g carbohydrate, 6 g fibre, 17.1 g protein, 19 g lipid

**Breakfast B**

Oatmeal  
Blueberry Greek yoghurt  
Cheddar cheese  
Oatmeal cookies  
Applesauce

*Macronutrient composition:* 405 kcal; 53.5 g carbohydrate, 3.5 g fibre, 18.2 g protein, 12.8 g lipid

**Lunch A**

Beef macaroni  
Vegetable juice  
Wheat crackers  
Fruit salad  
Jos. Louis cake

*Macronutrient composition:* 854 kcal; 126.6 g carbohydrate, 7.4 g fibre, 30.8 g protein, 27 g lipid

**Lunch B**

Teriyaki chicken  
Vegetable juice  
Wheat crackers  
Cheddar cheese  
Mixed-berry muffin bar  
Chocolate milk

*Macronutrient composition:* 820 kcal; 126 g carbohydrate, 6 g fibre, 30 g protein, 22 g lipid

**Dinner A**

Alfredo lasagna  
Vegetable juice  
Soda crackers  
Vanilla Greek yoghurt  
Oatmeal cookies

*Macronutrient composition:* 510.5 kcal; 74.8 g carbohydrate, 3.5 g fibre, 14.1 g protein, 21.9 g lipid

**Dinner B**

Shepard's pie  
Vegetable juice  
Wheat crackers  
Fruit salad

*Macronutrient composition:* 564 kcal; 76.6 g carbohydrate, 6.4 g fibre, 32.8 g protein, 15 g lipid

## Women's menu

### Breakfast A

1 slice wholewheat bread  
Cheddar cheese  
Applesauce  
Milk

**Macronutrient composition:** 285 kcal; 33.5 g carbohydrate, 3 g fibre, 14.7 g protein, 11.5 g lipid

### Breakfast B

Oatmeal  
Blueberry Greek yoghurt

**Macronutrient composition:** 210 kcal; 32 g carbohydrate, 2 g fibre, 12 g protein, 3.5 g lipid

### Lunch A

Beef macaroni  
Vegetable juice  
Wheat crackers  
Blueberry & applesauce  
Chocolate brownie

**Macronutrient composition:** 656 kcal; 97.4 g carbohydrate, 6.6g fibre, 23.4 g protein, 20 g lipid

### Lunch B

Teriyaki chicken  
Vegetable juice  
Wheat crackers  
Cheddar cheese  
Mixed-berry muffin bar

**Macronutrient composition:** 624 kcal; 95.6 g carbohydrate, 5.4 g fibre, 22.8 g protein, 17 g lipid

### Dinner A

Alfredo lasagna  
Vegetable juice  
Oatmeal cookies

**Macronutrient composition:** 353 kcal; 52.3 g carbohydrate, 3.3 g fibre, 11.5 g protein, 12.2 g lipid

### Dinner B

Shepard's pie  
Vegetable juice  
Chocolate cookie

**Macronutrient composition:** 500 kcal; 55.5 g carbohydrate, 4.5 g fibre, 32 g protein, 16.5 g lipid



**5.4 Article 4: A simplified semi-quantitative meal bolus strategy combined with single- and dual-hormone closed-loop delivery in patients with type 1 diabetes: A pilot study**

Article publié dans *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016; 18(8):464-71\*

\*Souligné par un éditorial : *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016; 18(8): 452-454

**A simplified semi-quantitative meal bolus strategy combined with single and dual-hormone closed-loop delivery in patients with type 1 diabetes: a pilot study**

Véronique Gingras<sup>1-2</sup>, Ahmad Haidar<sup>1,3</sup>, Virginie Messier<sup>1</sup>, Laurent Legault<sup>4</sup>, Martin Ladouceur<sup>5</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1-3,5-6</sup>

<sup>1</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Division of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Research Center of the Université de Montréal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup>Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

**Corresponding author:** Rémi Rabasa-Lhoret, MD. Ph.D.

**Running head:** Closed-loop system and meal glucose control

## Abstract

**Background:** Single- and dual-hormone closed-loop systems can improve glycemic control and have the potential to reduce carbohydrate-counting burden for patients with type 1 diabetes; however, simplification of meal insulin calculation should not compromise glycemic control.

**Methods:** We compared in a randomized outpatient pilot trial: (1) a single-hormone closed-loop system accompanied with carbohydrate-content matched boluses versus accompanied with a simplified meal bolus strategy, and (2) a dual-hormone closed-loop system accompanied with carbohydrate-content matched boluses versus accompanied with a simplified meal bolus strategy. Carbohydrate-matched boluses were based on the participant's carbohydrate meal content estimation whereas the simplified strategy involved the selection, by participants, of a semi-quantitative meal carbohydrate-content size: snack, regular, large, or very large meal. Each participant also underwent sensor-augmented pump therapy. Basal insulin delivery was more aggressive with the simplified bolus. The primary outcome was mean sensor glucose level over a 15-h daytime period.

**Results:** Twelve participants were recruited ( $48.2 \pm 16.0$  years old; HbA1c  $7.4\% \pm 0.9\%$ ) to compare the two bolus strategies during single- and dual-hormone closed-loop delivery. A similar mean sensor glucose level (15 h) was achieved with the carbohydrate-matched boluses and simplified strategy using single-hormone (median [interquartile]: 7.6 [7.2–8.1] vs. 8.0 [7.0–8.6] mmol/L;  $P=0.90$ ) and dual-hormone closed-loop systems (7.6 [6.7–9.1] vs. 7.0 [6.4–8.2] mmol/L;  $P=0.08$ ). Exploratory analyses showed that, as compared with sensor-augmented pump therapy, there was an increased time spent in hypoglycemia with the simplified strategy but not with the carbohydrate-matched boluses.

**Conclusions:** Though the algorithm employed in this pilot study may lead to an increased risk for hypoglycemia, this strategy has the potential to reduce the carbohydrate-counting burden in patients with type 1 diabetes while generally maintaining adequate glucose control. Longer outpatient studies with an improved algorithm are needed.

## Introduction

Treatment of type 1 diabetes involves multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy to compensate the absence of endogenous insulin production.<sup>1</sup> Despite recent advances in the treatment of type 1 diabetes, major challenges remain in the daily care of patients such as optimization of postprandial glucose control.<sup>1,2,3</sup> Postmeal glucose excursions are a major determinant of overall glycemic control and could, thus, contribute to diabetes-specific complications risk.<sup>1</sup> The main determinant of glycemic excursions is the carbohydrate content of meals.<sup>4</sup> Thus, for each meal, patients are advised to estimate the carbohydrate content of their meal (carbohydrate counting) and adjust the meal insulin dose accordingly with their insulin-to-carbohydrate ratio. The insulin-to-carbohydrate ratio is individualized for each patient and each meal.<sup>5</sup>

Carbohydrate counting is an important aspect of type 1 diabetes treatment, and its accuracy is associated with better glycemic control.<sup>4,6,7</sup> However, accurate carbohydrate counting remains a challenging task for many patients with type 1 diabetes. A study showed that the average error remains ~15 g per meal, representing 21% of the meal's content.<sup>8</sup> These errors were associated with increased glucose fluctuations.<sup>8</sup> Another study also showed that overemphasis on carbohydrate counting in patients' teaching could negatively influence their dietary choices, leading them to limit their consumption of carbohydrate-rich foods such as fruits and starches to avoid difficulties encountered with carbohydrate counting.<sup>9</sup> These studies suggest that patients could benefit from a system or strategy whereby the emphasis on precision of carbohydrate counting would be reduced. In addition, recent studies have suggested that carbohydrate type (glycemic index concept), protein, and lipid content of meals also impact the postprandial glucose control, adding to the complexity of meal insulin calculation for patients with diabetes.<sup>10,11</sup>

The closed-loop strategy is a promising technology in which the subcutaneous infusion rate is modulated based on recommendations generated by an algorithm and relying on continuous glucose sensor readings.<sup>12</sup> Single-hormone (insulin only<sup>13</sup>) and dual-hormone (insulin and glucagon<sup>14</sup>) closed-loop systems have been proposed. Both versions improved glucose control when compared with conventional insulin therapy<sup>12-17</sup>; addition of glucagon infusion to insulin could further reduce the risk of hypoglycemia.<sup>18,19</sup>

Although the simplification of meal boluses in the context of closed-loop strategy can reduce the carbohydrate-counting burden, this benefit should not be detrimental to glucose control. Several strategies have been proposed to simplify meal control during the closed-loop strategy such as the complete omission of prandial boluses or using partial prandial boluses based on body weight, total daily insulin, or insulin-to-carbohydrate ratio. Complete omission of prandial boluses resulted in prolonged hyperglycemia,<sup>20,21</sup> and the partial prandial bolus showed better glucose control.<sup>20,22-25</sup> Limited data exist on comparing simplified meal boluses with the full carbohydrate-matched boluses.<sup>24,25</sup> We recently examined the efficacy of a simplified meal bolus strategy based on a semi-quantitative assessment of the meal carbohydrate content compared with carbohydrate-matched boluses in regulating glucose levels after three meals in adults with type 1 diabetes.<sup>24</sup> The simplified boluses yielded similar mean glucose and time spent in target compared with the carbohydrate-matched boluses. However, greater postprandial glycemic excursion was observed with the simplified strategy after a large carbohydrate content meal.<sup>24</sup>

No attempt has yet been made to simplify meal boluses using the single-hormone closed-loop system. Moreover, no study has examined in outpatient conditions whether a partial prandial bolus could achieve acceptable glucose control when compared with carbohydrate-matched boluses using either single- or dual-hormone closed-loop strategies. Examination of the partial bolus in outpatient settings allows testing the strategy in a more complex context where carbohydrate-counting errors are likely to be more frequent.<sup>8</sup> During in-patient studies, carbohydrate counting was avoided by providing participants with the exact carbohydrate content of their meal.<sup>24,25</sup>

The objective of the present study is to test in outpatient unrestricted settings whether, in the context of the closed-loop strategy, carbohydrate counting could be reduced by a simplified semi-quantitative meal carbohydrate-content size assessment without a significant degradation in overall glycemic control in adult patients with type 1 diabetes. We first compared the single-hormone closed-loop system accompanied with carbohydrate-content matched boluses versus accompanied with a simplified meal bolus strategy. We then compared the dual-hormone closed-loop system accompanied with carbohydrate-content matched boluses versus accompanied with a simplified meal bolus strategy. Participants also completed an intervention with sensor-augmented pump therapy accompanied with carbohydrate-content matched boluses for exploratory analyses.

## **Subjects and methods**

### **Study design**

This pilot crossover study is an open-label, randomized, five-way study comparing the efficacy of single- and dual-hormone closed-loop systems combined with either conventional carbohydrate counting (carbohydrate-content matched boluses) or a simplified meal bolus strategy (semi-quantitative meal carbohydrate-content size assessment: snack, regular, large, or very large carbohydrate-content meal), and sensor-augmented pump therapy in regulating glucose levels in adults with type 1 diabetes. This pilot trial is registered as NCT02490098.

### **Study population**

Participants were recruited and tested from May to October 2015 at the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Montréal, Canada. Inclusion criteria were as follows: adults ( $\geq 18$  years of age) with type 1 diabetes for  $>1$  year, using insulin pump therapy for at least 3 months, and using carbohydrate counting for meal boluses. Participants with poor glucose control (glycated hemoglobin  $>10\%$ ), with clinically significant micro- (e.g., gastroparesis) or macrovascular complications or using medication likely to affect the results interpretation (e.g., agents affecting gastric emptying), were excluded. Other exclusion criteria were applied as detailed in the clinical trial registry. The IRCM ethics committee approved the study, and all participants provided informed written consent.

### **Study procedures**

Before testing, all study participants completed a screening visit, including a medical exam, glycated hemoglobin testing, anthropometric measurements, and insulin therapy records examination. Usual average carbohydrate intakes were reviewed, and the simplified meal carbohydrate content estimation strategy was explained to the participants by a registered nutritionist. Participants were also taught how to install and use the continuous glucose monitoring systems (Dexcom G4 Platinum; Dexcom). Participants were asked to document their hypoglycemia and hyperglycemia thresholds to be used for all study interventions, and they were instructed to calibrate sensors at least twice daily using capillary blood glucose values.

Interventions were undertaken 1–5 days after sensor insertion. Interventions were conducted in outpatient settings and lasted 15 h. To ensure flexibility in matching their usual schedule, participants were allowed to begin the interventions between 6:00 and 8:00 and the interventions ended between 21:00 and 23:00. A research team member accompanied participants during closed-loop interventions to implement hormonal infusions. Subjects were allowed to eat whatever they wanted and were allowed to drink alcohol. They were, however, asked to consume a minimum of three meals during the day and they were asked not to eat before the beginning of interventions. Subjects were also allowed to exercise, but they were asked to perform a similar amount and as close to the same intensity of exercise on all intervention days. Interventions were separated by 0–30 days. In all interventions, the participant's usual fast-acting insulin analog was used.

In control testing, subjects used sensor-augmented pump therapy and freely implemented their usual basal rate and carbohydrate-matching full prandial bolus, including temporary basal and correction boluses, to regulate glucose levels as per their standard practice. Subjects had access to their finger-stick glucose measurements as well as to sensor values, and they were advised to measure their glucose level as per their standard practice.

In closed-loop interventions, variable subcutaneous insulin (single-hormone and dual-hormone closed-loop systems; Lispro, Aspart or Glulisine) and glucagon (dual-hormone closed-loop system only; Eli Lilly) infusion rates were used to regulate postprandial glucose levels by using one (single-hormone) or two (dual-hormone) infusion pumps (Accu-Check Combo; Roche). The glucose levels as measured by the real-time sensor were entered manually into a computer tablet every 10 min. The pumps' infusion rates were then changed manually, using a remote control device, based on the computer-generated recommendation infusion rates. The computer-generated recommendations were based on a predictive algorithm. The algorithm was a variant of the algorithm used in our previous studies<sup>14,26</sup> in which we increased the aggressiveness of meal boluses in all arms and the aggressiveness of basal delivery in the simplified bolus arm. The algorithm was initialized using body weight, daily insulin requirements, and insulin-to-carbohydrate ratios.

In the interventions where the closed-loop system was accompanied with a carbohydrate-matched bolus, prandial boluses were calculated using individualized insulin-to-carbohydrate ratios

multiplied by the meal's carbohydrate content as evaluated by participants. Prandial boluses were also accompanied by correction boluses when glucose levels at the time of the meal were higher than 7.0 mmol/L. These prandial boluses were provided to the algorithm for calculation of postprandial basal insulin and glucagon boluses. In the interventions where the closed-loop system was accompanied with a simplified meal bolus strategy, prandial boluses were calculated based on semi-quantitative meal carbohydrate-content size assessment. Meal categories included snack (<30 g of carbohydrate), regular meal (30–60 g), large meal (60–90 g), and very large meal (>90 g). Prandial boluses were calculated as individualized insulin-to-carbohydrate ratios multiplied by a fixed factor for each category (snack = 15, regular meal = 35, large meal = 65, and very large meal = 95). For example, a participant with an insulin-to-carbohydrate ratio of 1 U for 10 g of carbohydrates who would consume 80 g of carbohydrates (large meal) would receive 6.5 U as a prandial bolus (bolus for a fixed factor of 65). Meal size assessments were provided to the algorithm for calculations of postprandial basal insulin and glucagon boluses. Participants selected a meal category during the interventions rather than counting the carbohydrate content of their meal. To avoid interference with the simplified strategy application, we decided not to ask participants to report the exact carbohydrate content of their meals with this strategy. In all cases, patients were instructed to give their insulin prandial boluses within 10 min before the beginning of the meal.

## **Outcomes**

The endpoint for the primary comparisons was the mean glucose level over the study period (15 h) as measured by the glucose sensor. The following comparisons were done: (1) Single-hormone closed-loop system with a simplified meal bolus strategy versus single-hormone with carbohydrate-content matched boluses; (2) dual-hormone closed-loop system with a simplified meal bolus strategy versus dual-hormone with carbohydrate-content matched boluses. Secondary outcomes included mean glucose levels for all closed-loop strategies compared with sensor-augmented pump therapy, the percentage of time for which plasma glucose was (1) in the target range (4.00–10.00 mmol/L), (2) below the target range, or (3) above the target range, as well as the total amount of insulin and glucagon delivered. All comparisons between the closed-loop interventions and sensor-augmented pump therapy were secondary and for exploratory purposes,



and, therefore, they do not require multiplicity adjustment. A block randomization, created by a third party unrelated to the project, was used to determine the order of the interventions.

### **Statistical analyses**

Pairwise comparisons between the single-hormone and dual-hormone closed-loop systems with simplified boluses and with full boluses for our primary endpoint (mean glucose) were estimated from a linear mixed-effect model with treatment and starting glucose levels as fixed effects, and individuals as random effects. All pairwise comparisons for the secondary continuous outcomes were similarly estimated. Endpoints that did not respect normality assumptions were rank transformed. Data are presented as median [interquartile range] or mean  $\pm$  standard deviation.

This is a pilot study, which recruited 13 participants to examine the feasibility and potential effectiveness of the simplified strategy in outpatient settings. This pilot study is not sufficiently powered for the primary outcome.

### **Results**

Among the 13 participants recruited, one participant dropped out before the first intervention and thus only 12 participants completed the study and were included in the analysis (Fig. 1). Of the 12 participants, 10 completed all five interventions whereas two participants completed three interventions (noncompliance to protocol during the two remaining interventions for one participant, and no availability to complete the two remaining interventions for the other participant). Participants (50% men and 50% women) were  $48.2 \pm 16.0$  years old with glycated hemoglobin of  $7.4\% \pm 0.9\%$  and duration of diabetes of  $29.8 \pm 16.6$  years (Table 1).

The primary comparisons examined the simplified meal bolus strategy and the carbohydrate-matched boluses in the context of single- and dual-hormone closed-loop systems. As shown in Table 2, no significant difference was observed between the two bolus strategies for mean sensor glucose level throughout the day (15-h period) for either the single- or the dual-hormone closed-loop systems ( $P = 0.90$  and  $0.08$ , respectively). As for the percentage of time spent in target range (4.0–10.0 mmol/L), no significant difference was observed between all closed-loop interventions ( $P > 0.05$ ). The percentage of time spent above 10 mmol/L was also similar

( $P > 0.05$ ) between the closed-loop interventions. Finally, the percentage of time in hypoglycemia (below 3.3 or below 4.0 mmol/L) did not differ between closed-loop interventions ( $P > 0.05$ ).

In exploratory analyses, we compared the closed-loop strategies with sensor-augmented pump therapy (Table 2). First, when compared with this sensor-augmented pump therapy, the dual-hormone closed-loop system with the simplified bolus achieved lower mean glucose (7.0 mmol/L vs. 8.7 mmol/L;  $P = 0.007$ ). A lower percentage of time spent  $>10$  mmol/L was observed with the simplified bolus in both the single-hormone (20.7%) and the dual-hormone closed-loop systems (14.9%) when compared with sensor-augmented pump therapy (30.7%) ( $P = 0.05$  and  $P = 0.01$ , respectively). Hyperglycemia occurred with sensor-augmented pump therapy in the late postprandial period throughout the whole day, whereas it mainly occurred in the morning postprandial period with the closed-loop strategies (Fig. 2). Single-hormone and dual-hormone closed-loop strategies with the simplified boluses also resulted in a higher percentage of time spent  $<4.0$  mmol/L compared with sensor-augmented therapy ( $P = 0.05$ ). No specific trend was observed for the timing for hypoglycemia, with the exception of the single-hormone closed-loop strategy with the simplified bolus for which hypoglycemia mainly occurred in the late-morning period (Fig. 2).

The amount of insulin delivery was similar through all interventions, including sensor-augmented pump therapy ( $P > 0.05$ ; Table 2). In sensor-augmented pump therapy, three participants used additional correction boluses during the day whereas correction boluses were given by only one participant during each of the closed-loop interventions. The amount of glucagon delivery (Table 2) was also similar during both dual-hormone closed-loop interventions with carbohydrate-matched bolus (0.21 mg [0.16–0.30 mg]) and with the simplified bolus (0.25 mg [0.18–0.41 mg];  $P = 0.28$ ), with most of the glucagon delivered in the late postprandial period for both interventions. No adverse events related to glucagon boluses were reported by any patient throughout the study.

## **Discussion**

In this pilot study, we examined whether similar glucose control could be achieved using the single- and dual-hormone closed-loop systems with a simplified meal insulin bolus based on the patient's insulin-to-carbohydrate ratio and a semi-quantitative meal carbohydrate-content size

assessment compared with the standard carbohydrate-matched boluses used by participants. Similar glucose control was achieved with both the carbohydrate-matched and the simplified boluses using both closed-loop strategies as assessed by mean glucose and time spent in target range (4.0–10.0 mmol/L). Secondary exploratory analyses showed that the simplified strategy tended toward lower time spent in hyperglycemia due to aggressive insulin dosing, but at the same time also tended to increase time spent in hypoglycemia as compared with sensor-augmented pump therapy.

Several studies have investigated partial prandial bolus strategies in combination with the closed-loop strategy where body weight was generally used for prandial boluses calculations.<sup>20,22,25</sup> With a dual-hormone approach, the adaptive weight-based meal-priming bolus strategy tested by El-Khatib et al.<sup>22</sup> showed improvements in mean plasma glucose as compared with the absence of meal bolus. However, also with a dual-hormone approach, Haidar et al.<sup>25</sup> showed greater postbreakfast glucose excursions and time spent in hyperglycemia with a weight-dependent bolus compared with a carbohydrate-matched bolus. Exploratory analyses from this previous study<sup>25</sup> allowed us to determine that the participant's insulin-to-carbohydrate ratios were a strong determinant in the performance of the simplified boluses.

Using insulin-to-carbohydrate ratios rather than body weight preserves the ability of adapting insulin boluses for each individual's insulin sensitivity rather than assuming it is similar for subjects with the same body weight. Important variations in insulin sensitivity for a similar body weight are well described.<sup>27</sup> Such an approach also takes into account the variability of postprandial insulin requirements throughout the day.<sup>28</sup> We tested in a previous study the dual-hormone closed-loop system combined with a simplified meal bolus using two meal bolus categories, and we showed amelioration in glycemic control, with, however, greater postmeal excursions after large carbohydrate-content meals.<sup>24</sup> We, thus, adapted the strategy for the present study, adding a third meal carbohydrate-content size category for very large carbohydrate content meals and adding the snack category for small carbohydrate intakes. The strategy appeared to be effective for overall glucose control as well as for reduction of time spent in hyperglycemia.

As compared with other studies,<sup>19,29,30</sup> we observed a larger proportion of time spent in hypoglycemia with the closed-loop interventions, even with the use of glucagon. This is related to

our attempt to use a more aggressive algorithm for both basal insulin delivery and prandial insulin boluses. Modifications in the insulin and/or glucagon aggressiveness of the algorithm are, thus, needed to minimize such hypoglycemic risk before proceeding to longer outpatient studies.

In addition to providing data on the performance of the simplified meal bolus strategy, the present study also provided information on the use of this system by participants in outpatient settings. None of the participants reported any difficulty in understanding the simplified meal bolus categorization during the closed-loop interventions. A registered nutritionist explained the strategy to participants during a brief (10–15 min) interview, suggesting an easy teaching process for patients already familiar with carbohydrate counting. Participants were also taught about how the closed-loop system works and during the interventions, they freely decided which meal category corresponded to their planned intake. Most participants gave boluses for each carbohydrate intake, although some participants decided not to bolus their snacks before exercise or not to give boluses for snacks in the context of normal-range blood glucose. These choices may have led to hyperglycemia on some occasions, due to the combination of food intake without bolus after prolonged insulin suspension and a glucagon bolus. Other participants administered insulin correction boluses for hyperglycemia: three participants for a total of three events in sensor-augmented pump therapy interventions versus five participants for a total of seven events in closed-loop interventions combined. The use of correction boluses with the closed-loop system would also have to be reviewed with participants to prevent hypoglycemic episodes due to insulin stacking.<sup>31</sup> Also, there was no instance of sensor failure requiring the return to usual conventional therapy during the interventions. Only minor sensor interruptions were observed (5–35 min), with one participant accidentally removing the sensor 85 min before the end of testing.

This study has some limitations. First, this is a pilot outpatient study with a small sample size. The objective was to compare the closed-loop strategies with carbohydrate-matched boluses and with simplified boluses in outpatient settings and to assess how participants would use the system. Although this study provided valuable insight on the performance of the simplified bolus, the statistical analyses need to be cautiously interpreted due to this small sample size. The algorithm design, which led to a higher percentage of time spent in hypoglycemia with the closed-loop strategies, is also a limitation, one that can be attenuated by either reverting to the aggressiveness of postmeal insulin delivery that we used in our previous studies<sup>14,18,25,26,32</sup> or increasing glucagon

delivery. Also, manual control was used rather than automated control.<sup>33,34</sup> The presence of a team member with participants throughout the interventions might have affected their natural behavior. However, the clinical conclusions from this study are unlikely to be affected considering the conditions were the same for all the interventions for the primary comparisons. Manual control allowed avoiding technical difficulties in data transmission, and remote control allowed testing the algorithm with the simplified strategy in outpatient conditions that are close to free-living. We are also unable to evaluate whether our conclusions can be generalized to other artificial pancreas systems. Considering the specificity of each algorithm, the proposed strategy may not be suitable for all systems. Finally, considering the complexity of postprandial glucose excursions, other ways to simplify meal insulin doses should be investigated, including meal size estimation or the combination with anti-diabetic agents (alpha-glycosidase inhibitors, SGLT2-Inhibitors, pramlintide, or glucagon-like peptide-1).

This is the first study that compared in an outpatient unrestricted setting both single- and dual-hormone closed-loop strategies with a carbohydrate-matched bolus and with an alternate simplified strategy aiming at reducing the carbohydrate-counting burden. The simplified strategy tested in this pilot study aimed at partially alleviating carbohydrate counting. With the aggressive algorithm employed in this study, the carbohydrate-counting burden was reduced without affecting mean glucose level or time spent in target range, but at the expense of increased risk of hypoglycemia. Longer outpatient studies with an improved algorithm are needed.

### **Acknowledgments**

The authors are first grateful to all the participants of this study. They also thank Maryse Dallaire, Joanie Lupien, Mélanie Collin, Marie Devaux, Malatiana Randriamanantena, and Jennifer Levasseur who provided nursing support. This work is supported by the *J.A. DeSève Foundation* to R.R.L. V.G. and R.R.L. are research scholars of FRQS (*Fonds de Recherche du Québec en Santé*). A.H. is a research scholar from the *Canadian Institutes of Health Research (Banting Postdoctoral Fellowship)*.

**Author disclosure statement**

R.R.L. has received consultant/speaker honorariums and/or grants from Astra-Zeneca, Becton Dickinson, Boehringer, Eli Lilly, Janssen, Insulet, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, and Valeant. A.H., L.L., V.M., and R.R.L. own IPs in the area of artificial pancreas. No other competing financial interests were reported.

## References

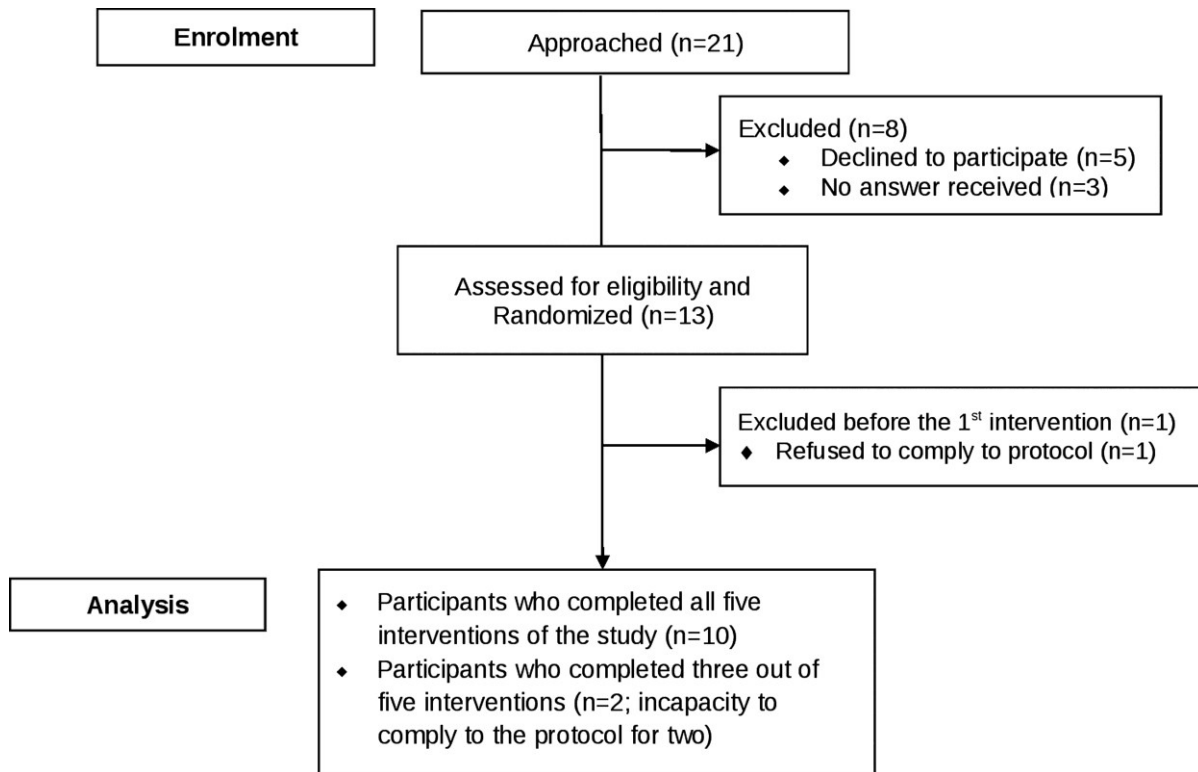
1. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1–S3.
2. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159–2167.
3. PE Cryer: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937–948.
4. R Rabasa-Lhoret, J Garon, H Langelier, et al.: 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;22:667–673.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, G Booth, AY Cheng. 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–S7.
6. G Scavone, A Manto, D Pitocco, et al.: Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477–479.
7. SN Mehta, N Quinn, LK Volkening, et al.: Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1014–1016.
8. AS Brazeau, H Mircescu, K Desjardins, et al.: Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 99:19–23.
9. SN Mehta, DL Haynie, LA Higgins, et al.: Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2174–2176.
10. CE Smart, M Evans, SM O'Connell, et al.: Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013;36:3897–3902.

11. MA Paterson, CE Smart, P McElduff: Influence of pure protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2014;63:A15.
12. R Hovorka: Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:385–395.
13. R Hovorka, JM Allen, D Elleri, et al.: Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010;375:743–751.
14. A Haidar, L Legault, M Dallaire, 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.
15. SJ Russell, FH El-Khatib, M Sinha, et al.: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313–325.
16. L Leelarathna, S Dellweg, JK Mader, et al.: Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care* 2014;37:1931–1937.
17. R Nimri, I Muller, E Atlas, et al.: MD-logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014;37:3025–3032.
18. A Haidar, L Legault, L Matteau-Pelletier, 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.
19. A Haidar, L Legault, M Dallaire, 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.
20. SA Weinzimer, GM Steil, KL Swan, et al.: Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008;31:934–939.
21. FH El-Khatib, SJ Russell, DM Nathan, et al.: A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2010;2:27ra27.



22. FH El-Khatib, SJ Russell, KL Magyar, et al.: Autonomous and continuous adaptation of a bihormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1701–1711.
23. HP Chase, FJ Doyle III, H Zisser, et al.: Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:623–632.
24. V Gingras, R Rabasa-Lhoret, V Messier, et al.: Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Metab* 2016;42:47–54.
25. A Haidar, D Farid, A St-Yves, et al.: Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes Metab* 2014;40:211–214.
26. A Haidar, L Legault, V Messier, et al.: Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:17–26.
27. V Primeau, L Coderre, AD Karelis, et al.: Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:971–981.
28. L Hinshaw, C Dalla Man, DK Nandy, et al.: Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes: implications for a closed-loop system. *Diabetes* 2013;62:2223–2229.
29. SJ Russell, FH El-Khatib, M Sinha, et al.: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313–325.
30. BP Kovatchev, E Renard, C Cobelli, et al.: Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013;36:1851–1858.
31. A Haidar, D Elleri, K Kumareswaran, et al.: Pharmacokinetics of insulin aspart in pump-treated subjects with type 1 diabetes: reproducibility and effect of age, weight, and duration of diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:e173–e174.
32. A Haidar, R Rabasa-Lhoret, L Legault, et al.: Single- and dual-hormone artificial pancreas for overnight glucose control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:214–223.

33. R Hovorka, D Elleri, H Thabit, et al.: Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014;37:1204–1211.
34. SJ Russell, FH El-Khatib, M Sinha, et al.: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313–325.



**FIG. 1.** Flow of participants through the crossover study.

**TABLE 1.** Characteristics of Participants (N = 12)

<b>Characteristics</b>	<b>Mean ± SD [min–max]</b>
<b>Age, years</b>	48.2 ± 16.0 [20–71]
<b>Duration of diabetes, years</b>	29.8 ± 16.6 [4.8–57.6]
<b>Body weight, kg</b>	77.3 ± 14.4 [57.5–103.5]
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	26.3 ± 4.0 [21.4–34.0]
<b>Glycated hemoglobin, %</b>	7.4 ± 0.9 [6.2–8.4]
<b>Total daily basal insulin dose (U/kg/day)</b>	0.27 ± 0.09 [0.12–0.42]
<b>Total daily insulin dose (U/kg/day)</b>	0.55 ± 0.13 [0.36–0.79]

SD, standard deviation.

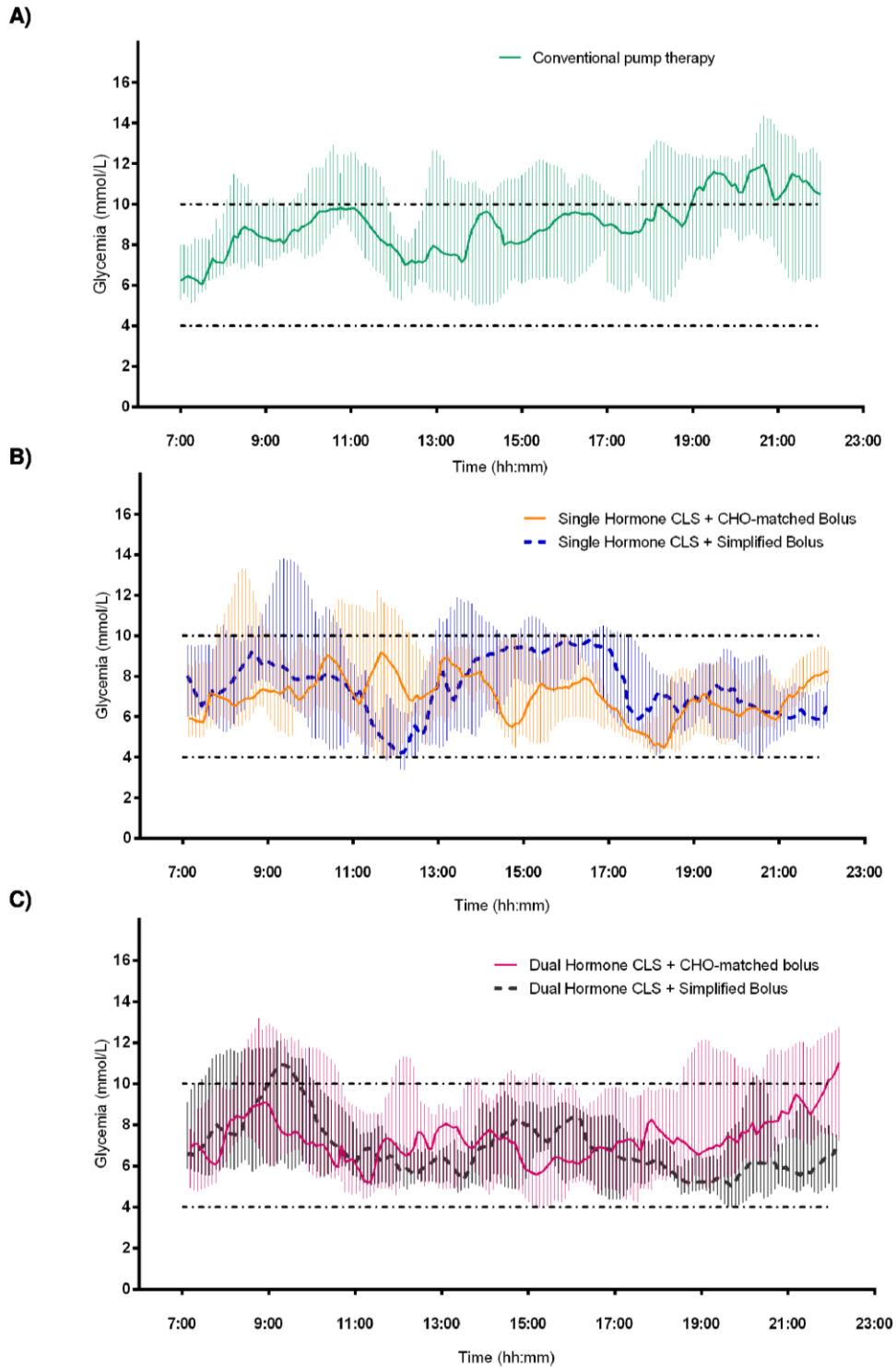
**TABLE 2.** Comparison of Outcomes among 12 Adults with Type 1 Diabetes

Outcome	Intervention, median [interquartile range]					P <sup>a</sup>	
	Single-hormone + carbohydrate-matched bolus (A)	Single-hormone + simplified bolus (B)	Dual-hormone + carbohydrate-matched bolus (C)	Dual-hormone + simplified bolus (D)	Sensor-augmented pump therapy (E)	A vs. B	C vs. D
<b>Mean glucose level, mmol/L<sup>b</sup></b>	7.6 [7.2–8.1]	8.0 [7.0–8.6]	7.6 [6.7–9.1]	7.0 [6.4–8.2] <sup>c</sup>	8.7 [7.5–10.3]	0.90	0.08
<b>Time spent at specific glucose level, %</b>							
<b>4–10 mmol/L</b>	72.4 [64.4–83.3]	66.6 [62.3–75.1]	68.2 [42.7–84.3]	70.4 [62.2–80.5]	63.3 [41.4–70.7]	0.35	0.26
<b>&lt;3.3 mmol/L</b>	2.2 [0–3.3]	3.3 [2.3–6.4] <sup>c</sup>	1.9 [0–3.5]	1.9 [0–8.1]	0 [0–1.2]	0.09	0.13
<b>&lt;4.0 mmol/L</b>	6.9 [3.7–9.9]	6.4 [5.0–18.1] <sup>c</sup>	8.1 [5.8–11.6]	7.2 [3.0–17.0] <sup>c</sup>	2.5 [0–6.9]	0.18	0.15
<b>10.0 mmol/L</b>	21.0 [9.1–29.8]	20.7 [14.4–31.2] <sup>c</sup>	24.6 [6.4–43.4]	14.9 [4.6–29.3] <sup>c</sup>	30.7 [20.6–55.2]	0.90	0.07
<b>Insulin delivery, U</b>	34.7 [29.7–43.6]	30.9 [25.3–46.0]	31.6 [24.1–50.0]	31.7 [22.9–40.5]	37.3 [29.6–42.4]	0.33	0.22
<b>Glucagon delivery, mg</b>	—	—	0.21 [0.16–0.30]	0.25 [0.18–0.41]	—	—	0.28

<sup>a</sup> Linear mixed-model analyses adjusted for starting plasma glucose.

<sup>b</sup> Comparison between the two meal bolus strategies in single- and dual-hormone closed-loop systems for this outcome is the primary endpoint.

<sup>c</sup> Significantly different ( $P \leq 0.05$ ) compared with sensor-augmented pump therapy (E).



**FIG. 2.** Profile (medians and interquartile ranges) of plasma glucose during sensor-augmented pump therapy (A), single-hormone closed-loop system with carbohydrate-matched and simplified boluses (B), and dual-hormone closed-loop system with carbohydrate-matched and simplified boluses (C).

**5.5 Article 5: Impact of erroneous meal insulin bolus with dual-hormone artificial pancreas using a simplified bolus strategy - A randomized controlled trial**

Article soumis à *Scientific Reports*

**Impact of erroneous meal insulin bolus with dual-hormone artificial pancreas using a simplified bolus strategy - A randomized controlled trial**

\*Véronique Gingras<sup>1-2</sup>, \*Mohamed Raef Smaoui<sup>1-2</sup>, Charlotte Cameli<sup>1</sup>, Virginie Messier<sup>1</sup>, Martin Ladouceur<sup>3</sup>, Laurent Legault<sup>4</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1-3,7</sup>

\*Equal contribution

<sup>1</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Research Center of the Université de Montréal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup>Division of Endocrinology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>7</sup>Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

**Corresponding author:** Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD

**Clinical trial registry number:** NCT02626936 and NCT02798250



## ABSTRACT

Postprandial glucose control remains challenging for patients with type 1 diabetes (T1D). A simplified meal bolus approach with a dual-hormone (insulin and glucagon) closed-loop system (DH-CLS) has been tested; yet, the impact of categorization errors with this strategy is unknown. The objective was to compare, in a randomized controlled inpatient trial, DH-CLS with the simplified meal bolus approach for two different meals properly categorized or overestimated. We tested, in patients with T1D, the simplified strategy with two standardized breakfasts (n=10 per meal) adequately categorized or overestimated: 1) 75g of carbohydrate and 2) 45g of carbohydrate. No difference was observed for percentage of time <4.0 mmol/L over a 4-hour post-meal period (primary outcome; median [IQR]: 0[0-0] vs. 0[0-0] for both comparisons, p=0.34 and 0.39 for the 75g and 45g meals, respectively). Despite higher meal insulin boluses with overestimation for both meals (9.2 [8.2-9.6] vs. 8.1 [7.3-9.1] U and 8.4 [7.2-10.4] vs. 4.8 [3.7-5.6] U; p<0.05), mean glycemia, percentage of time in target range and glucagon infusion did not differ. Additional scenarios were tested *in silico* with comparable results. These results suggest that the DH-CLS with a simplified meal bolus calculation is able to avoid hypoglycemia in the event of meal size misclassification.

## INTRODUCTION

The closed-loop delivery systems for glucose control in type 1 diabetes could ease some burden associated with treatment for type 1 diabetes patients. Compared to continuous subcutaneous insulin infusion, these systems are improving glucose control and reducing hypoglycaemia risk significantly<sup>1-4</sup>. Yet, even in the context of closed-loop delivery, postprandial glucose control remains a challenge<sup>5</sup>. With intensive insulin therapy for type 1 diabetes, patients need to estimate the carbohydrate content of their meals and determine the proper insulin bolus based on their insulin-to-carbohydrate ratio<sup>6</sup>. In a closed-loop strategy, the subcutaneous infusion rate is modulated based on recommendations generated by an algorithm and relying on continuous glucose monitoring sensor readings<sup>7</sup>. With this strategy, several attempts have been made to alleviate entirely<sup>8,9</sup> or simplify meal insulin boluses<sup>10,11</sup>. We have developed a simplified meal bolus strategy for the closed-loop delivery system based on a semi-quantitative assessment of the meal carbohydrate content. In this strategy, patients choose a meal category between three options (regular, large or very large corresponding respectively to 30-60g, 60-90g and >90g of carbohydrate) and receive a meal bolus based on a fixed carbohydrate factor for each category (35g, 65g and 95g, respectively), multiplied by their individual insulin-to-carbohydrate ratio<sup>11,12</sup>. In previous studies, this strategy yielded similar mean glucose and time spent in target range compared to the carbohydrate-matched boluses; yet, adjustments remained needed to mitigate hypoglycemic risk<sup>11,12</sup>. This strategy thus has the potential to reduce the burden associated with precise carbohydrate counting, which is challenging for patients<sup>13</sup>, without degrading glucose control. However, errors in carbohydrate counting are frequent<sup>14</sup> and with this simplified semi-quantitative strategy, misclassification of the meal could result in a large overestimation or underestimation of the meal bolus. It is thus important to establish safety of this simplified meal bolus approach in the context of meal misclassification.

The main objective of the present study is to test the safety, in inpatient settings, of overestimating a meal size insulin bolus (erroneous categorization) in the context of dual-hormone closed-loop delivery with a simplified meal bolus strategy in adult patients with

type 1 diabetes. Dual-hormone closed-loop delivery was chosen to limit the potential hypoglycemia risks associated with overestimation of boluses. This study is a single-blind, randomized, two-way, cross-over study to compare 1) Dual-hormone closed-loop delivery with a simplified meal insulin bolus strategy and an adequately estimated (proper categorization) meal size bolus, 2) Dual-hormone closed-loop delivery with a simplified meal insulin bolus strategy and with an overestimated (erroneous categorization) meal size bolus. Two meal scenarios were tested in clinical settings during two consecutive clinical trials: 1) a 75g of carbohydrate meal either adequately estimated (bolus for 65g of carbohydrate) or overestimated (bolus for 95g of carbohydrate) and 2) a 45g of carbohydrates meal either adequately estimated (bolus for 35g of carbohydrate) or overestimated (bolus for 65g of carbohydrate). We hypothesized that dual-hormone closed-loop delivery with overestimated meal size insulin bolus will not increase time below 4.0 mmol/L compared to dual-hormone closed-loop delivery with an adequately estimated meal size insulin bolus. Furthermore, to provide additional insight into the clinical outcomes related to the simplified meal bolus strategy, we simulated *in silico* similar scenarios along with a 105g of carbohydrate meal with an underestimated, adequately estimated, and overestimated insulin bolus.

## RESULTS

Among the twenty-one participants included and randomized in this study for the clinical trials (Figure 1), twenty (10 per meal) completed both interventions and were included in the analysis. Participants (11 Women – 9 Men) had mean glycated hemoglobin of  $7.3 \pm 0.5\%$  and  $7.3 \pm 0.8\%$ , as well as duration of diabetes of  $23.3 \pm 14.9$  and  $24.5 \pm 13.4$  years for the 75g and 45g of carbohydrate meals, respectively (Table 1). Characteristics of the participants in the virtual trials are presented in Table 2.

Figures 2 and 3 show the profile (median and interquartile ranges) of sensor glucose, hypoglycaemia events and glucagon infusion as well as insulin infusion and boluses during the 4-h postprandial period following both meals. The primary outcome of this study was the percentage of time below 4.0 mmol/L (Table 3). For both meals, percentage of time  $<4.0$  mmol/L did not differ between the adequate estimation and overestimation (0 [0 – 0]

vs. 0 [0 – 0] % for both meals,  $p=0.47$  and  $p=0.31$ ). The same outcome was observed for the virtual trials in Table 4. In total, three episodes of hypoglycaemia were observed, all with the overestimation of the meal bolus (1 in the 75g meal and 2 in the 45g meal), and all episodes occurred in the late post-prandial period (between 3 and 4-h post-meal). For both the 75g and the 45g of carbohydrate meal trial, mean sensor glucose in the 4-h post-meal period did not differ (11.1 [8.6-13.6] vs. 10.2 [8.0-11.9];  $p=0.18$  and 10.3 [9.0-12.2] vs. 9.7 [7.5-13.1];  $p=0.21$ ) between adequate estimation and overestimation, yet, a high percentage of time in hyperglycemia was observed (69 [29-89] vs. 54 [9-72];  $p=0.29$  and 54 [40-94] vs. 44 [6-90];  $p=0.14$ ) in all interventions. No significant difference was observed in any of the other secondary outcomes (time in target range, 4.0 to 10.0 mmol/L, peak glucose, time to peak glucose in overestimation or adequate estimation ( $p>0.05$ )).

For the 75g of carbohydrate meal, despite different meal insulin boluses (8.1 [7.3-9.1] vs. 9.2 [8.2-9.6] U;  $p=0.03$ ), the subsequent basal insulin infusion over 4-h was not different in adequate estimation compared to overestimation (4.2 [3.9-5.3] vs. 4.3 [3.1-5.4] U;  $p=0.60$ ) (Table 3). For seven patients, the insulin bolus was limited in overestimation due to a safety parameter implemented in the algorithm: the algorithm does not allow a meal bolus to be superior to 21% of the individual's total daily dose of insulin. This limitation is a built-in feature meant to improve safety of the algorithm. For three of these seven patients, this limitation resulted in an identical bolus between adequate estimation and overestimation.

For the 45g of carbohydrate meal, the insulin bolus was also different between adequate estimation and overestimation (4.8 [3.7-5.6] vs. 8.4 [7.2-10.4] U;  $p<0.001$ ) and the basal insulin infusion was reduced, although not significant, in overestimation compared to adequate estimation (5.7 [4.1-7.4] vs. 4.3 [2.8-5.2] U;  $p=0.06$ ). Fig. 2 shows that the basal rate was mostly reduced between 2 and 3-h post-meal in overestimation. No patient reached the 21% limit for the meal bolus.

Total glucagon infusion (given as micro-boluses) was also similar in both the adequate estimation and overestimation for the 75g of carbohydrate meal (2.9 [0-5.8] vs. 1.0 [0-4.5] mg;  $p=0.91$ ) and for the 45g of carbohydrate meal (0 [0-4.8] vs. 0.5 [0-5.9] mg;  $p=55$ ).

Most of the glucagon was administered in the second half (between 2.5 and 4-h) of the post prandial period in the 75g of carbohydrate meal and a little sooner in the 45g of carbohydrate meal (between 1.5 and 4-h) (Fig. 2 and 3).

In the virtual in silico trials, the meal bolus overestimation in all 3 meal sizes (the 2 same as the clinically tested and an additional 105g scenario) did not have an effect on the % of time < 4.0 mmol/L. The mean glucose and the % of time between 4 and 10 mmol/L continued to improve as the bolus state changed from underestimated, to adequate, to overestimated. Similarly the percentage of time > 10 mmol/L continued to decrease with increasing bolus size, the amount of glucagon infusion increased, as shown in Table 4. The overestimation of carbohydrate content in all meal sizes improved glycemic control, but introduced a few additional hypoglycaemia events. The 45g virtual experiment with overestimation exhibited 3 additional hypoglycaemia events over the adequate bolus estimation; the 75g and the 105g virtual experiments both exhibited 1 additional hypoglycaemia event during the postprandial period.

## **DISCUSSION**

This study examined the impact of misclassification of a meal in the context of dual-hormone closed-loop delivery combined with a simplified semi-quantitative strategy for the meal insulin bolus based on meal categorization. The results of the clinical trials indicate that despite increasing meal insulin boluses, overestimation of the meal category did not result in increased time spent in hypoglycemia. However a few late post-prandial hypoglycemic episodes requiring treatment were observed with meal bolus overestimation. Virtual studies yielded the same conclusions and offered the possibility to explore consequences of meal underestimation. This study suggests that dual-hormone closed-loop delivery in the context of a simplified meal bolus strategy using three meal categories can safely handle, in most cases, even in case of overestimation or underestimation of meal size leading respectively to larger or smaller insulin boluses.

To our knowledge, this is the first study examining the impact of meal size classification errors in the context of dual-hormone closed-loop delivery. Chase et al. have previously

shown that whether the bolus was omitted, administered with the meal, before the meal, or overestimated (by 30%), the safety of the single-hormone closed-loop delivery was preserved, and postprandial hyperglycemia was reduced in the context of overestimated bolus with the closed-loop delivery<sup>15</sup>. A study conducted in children and adolescents also found that single-hormone closed-loop delivery could compensate for an underestimated meal bolus (75% of the dose need to cover the carbohydrate content of the meal) and improve mean blood glucose compared to usual care, without increasing hypoglycemia risk<sup>16</sup>. Similar findings towards a reduced postprandial hyperglycemia without increasing time below 4.0 mmol/L in the case of meal bolus overestimation were also observed in the present study.

Simplifying meal bolus calculation would possibly improve quality of life for patients with type 1 diabetes by lessening the burden related to the need of precise carbohydrate counting, yet, it is important not to degrade post-meal glucose control in the process. It is also crucial not to increase the risk of hypoglycemia, an important burden for patients with type 1 diabetes, which impedes glycemic control and impairs quality of life<sup>17-19</sup>. Considering real-life carbohydrate counting errors are around 20%<sup>20</sup>, it is to be expected that mismatches might occur between the meal category selected by patients and the category associated with the exact meal carbohydrate content. With the simplified meal bolus strategy, such a mismatch would result in a larger discrepancy in meal bolus due to the 30g of carbohydrate increment between each category. Examining the impact of such errors on the risk of hypoglycemia was thus important to ensure safety of this approach. The algorithm used in the present study has a security limit implemented which prevents a meal bolus to be larger than 21% of the participant's average total daily insulin dose. This limit may have played a role in the prevention of hypoglycemia, especially for large meals where the limit can be reached more rapidly. In the 75g of carbohydrate meal in the present study, the bolus limit was reached in seven out of ten patients, with the bolus being identical for overestimation and adequate estimation in three patients. The mean boluses remained significantly different even though the magnitude of the difference was attenuated. This limit did not impact the bolus difference in the smaller meals with 45g of carbohydrate meal.

Despite the insulin bolus differences for both meals studies, mean sensor glucose and time in target range did not differ during the 4-h postprandial period when the meal was properly categorized or overestimated. Yet, for all interventions, peak glucose was high (mean peak glucose >13.0 mmol/L) and mean time spent in hyperglycemia (>10.0 mmol/L) was between 44 and 69%. This could possibly be explained, in part, by the elevated starting glucose (between 7.3 and 9.0 mmol/L) which can be typically observed in the morning combined with the lower insulin sensitivity at the breakfast meal which makes it a more difficult meal to control<sup>21,22</sup>.

This study was conducted using dual-hormone closed-loop delivery to limit the hypoglycemia risk associated with overestimation. The glucagon infusion in the clinical trials was similar between adequately or overestimated meals, for both the small and the regular meal. Its infusion in the late postprandial period for both meals may, however, have played a role in the hypoglycemia prevention for both meals. Several studies are suggesting an added benefit of glucagon incorporation in closed-loop delivery<sup>23-25</sup>, yet subgroups of patients or some situations may benefit more from its addition. The use of a simplified meal bolus strategy is possibly best accompanied with glucagon to prevent hypoglycemia risk, especially during the late postprandial phase, but investigating this strategy in the context of single-hormone closed-loop delivery would be of interest.

With actual available technologies, fully automated closed-loop delivery with no meal bolus or announcement has been consistently associated with significant postprandial hyperglycemic excursions and late postprandial hypoglycemia<sup>25-27</sup>. On the other hand, with a hybrid closed-loop delivery with a carbohydrate -matched insulin bolus, postprandial glucose control remains suboptimal, mostly due to post-meal hyperglycemia<sup>28</sup>. In addition, the need for precise carbohydrate counting is a limitation of a hybrid closed-loop delivery from the perspective of relieving the patients from daily tasks. A simplified meal bolus strategy has potential benefits: 1) evaluating the meal size in terms of carbohydrate categorization is simpler than the current carbohydrate counting strategy and 2) simplified partial bolus can still be individualized for each patient and for each meal or time period. This strategy has been shown to be promising in outpatient settings despite the need for

adjustments to limit hypoglycemia risk<sup>12</sup>. A similar strategy is also used with dual-hormone closed-loop system by El-Khatib et al.<sup>29</sup>. In their strategy, patients select a meal type (breakfast, lunch or dinner) and size (typical, more than usual, less than typical or a small bite), and a meal-priming bolus is administered. The merits of their strategy for glucose control have been demonstrated in two large automated outpatient trials in children and adults<sup>1,29</sup>. Again, the safety of such strategies in the context of misclassification is essential to improve glucose control adequately.

We acknowledge some limitations in this study. First, it was conducted on a single-meal, at breakfast. Breakfast is typically more difficult to control and results would need to be validated in outpatient studies with various meals and conditions e.g. optimal pre-meal glucose value, different time of the day or macronutrient content, etc. We are also unable to evaluate whether our conclusions can be generalised to other artificial pancreas systems, especially the single-hormone closed-loop delivery systems as well as algorithms that are not integrating a maximum meal bolus dose. Yet, these results provide helpful insights on the potential of the dual-hormone closed-loop delivery to safely handle inadequately estimated meal boluses. It is unlikely, but remains possible, that more hypoglycemic episodes would occur in the case of meal carbohydrate content size overestimation with larger sample size. A strength of this study is the complementary *in silico* testing which confirmed our findings from the clinical trials and provided the opportunity to test additional scenarios. Finally, considering the complexity of postprandial glucose excursions, combination of closed-loop delivery with another or a second adjunctive therapy, pramlintide for example or with upcoming ultra-rapid insulins (e.g. FiAsp) could be interesting to examine.

A simplified meal bolus strategy in the context of closed-loop delivery could improve glycemic control while attenuating the burden associated with carbohydrate counting. This study showed that erroneous estimation of meal boluses did not increase the risk of hypoglycemia assessed by time in hypoglycemia with a simplified meal bolus strategy and dual-hormone closed-loop delivery. Outpatient automated trials are needed to fully validate the safety of this strategy.



## STUDY DESIGN AND METHODS

### *Study design*

The first part of this study is a single-blind, randomized, two-way, cross-over study to examine the safety of overestimation of a meal insulin bolus in the context of dual-hormone closed-loop operation (insulin and glucagon) combined with a simplified semi-quantitative meal-size estimation in adults with type 1 diabetes. Two separate meals (75g and 45g of carbohydrate) were tested in clinical settings during two subsequent clinical trials registered as NCT02626936 (December 03, 2015) and NCT02798250 (June 09, 2016). The second part of this study involved in silico clinical trials to explore the effect of an underestimated, adequately estimated, and overestimated bolus on 3 different meal sizes (45g, 75g, and 105g carbohydrate). These trials mimicked the clinical experiments in duration, and protocol. The in silico trials were conducted using the same dual-hormone dosing predictive algorithm that was used for the human clinical trials<sup>30</sup>. The in silico trials were conducted using the Development Platform for Artificial Pancreas Algorithms system<sup>31</sup>.

### *Study population*

Participants were recruited and tested from January 2016 to March 2017 at the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Montréal, Canada. We included adults ( $\geq 18$  years of age) with type 1 diabetes for  $>1$  year, using insulin pump therapy for at least 3 months and using carbohydrate counting for meal boluses. Participants with poor glucose control (glycated hemoglobin  $>10\%$ ), with clinically significant micro (e.g. gastroparesis) or macrovascular complications or using medication likely to affect the results interpretation (e.g., agents affecting gastric emptying) were excluded. Other exclusion criteria were applied as detailed in the clinical trial registry. Ten participants were recruited for each study (75g and 45g of carbohydrate meals). Patients were offered to participate to one or both studies and four patients participated to both experiments. The studies obtained ethical approval from the IRCM ethics committee and all participants provided informed written consent. All experiments were performed in accordance with relevant guidelines

and regulations. The simulated trials were conducted with 15 virtual patients as described below.

### *Study procedures*

All participants first completed a screening visit to assess eligibility. This visit included a medical visit with an endocrinologist to confirm eligibility as well as anthropometric measurements (height, weight, waist circumference), a blood draw (glycated hemoglobin), and examination of insulin therapy records (average prandial and basal doses, basal rates, insulin-to-carbohydrate ratios). Participants were instructed how to install and use the continuous glucose monitoring systems (Dexcom G4 Platinum, Dexcom) and they could also set an appointment with study personnel for installation. They were instructed to calibrate sensors at least twice, and maximum four times daily using capillary blood glucose values.

Interventions were undertaken one to five days after sensor insertion. Subjects were admitted at IRCM at 7:00 am and were asked to fast from the previous night (midnight). If a correction bolus or a hypoglycaemia correction (food or carbohydrate intake) was performed by patients within the four hours preceding the test, the test was reported or delayed depending on the magnitude of treatment or correction. Upon arrival, patients' pumps were substituted with the study pump and a second pump containing glucagon was installed. During the interventions, variable subcutaneous insulin (patient usual regular insulin: Lispro, Aspart or Guilisine) and glucagon (Eli Lilly) infusion rates were used to regulate postprandial glucose levels using two infusion pumps (Accu-Check Combo, Roche). Glucagon was reconstituted according to the manufacturer's instructions. Capillary blood glucose was measured to calibrate the sensor. At 7:00 am, closed-loop delivery was initiated and a standardized breakfast (45g or 75g of carbohydrate) was served at 9:00 am. Subjects were offered a choice between two menus (Appendix A), but consumed the same meal on both interventions. During the intervention, patients were allowed to do sedentary activities only (reading, watching television, and playing video games, etc.). They were also allowed coffee or tea, but their consumption had to be

replicated during the second intervention. The intervention ended at 1:00 pm. Interventions were scheduled 0 to 14 days apart.

The glucose levels as measured by the real-time sensor were entered manually into the computer every 10 minutes. The pumps' infusion rates were then changed manually, using a remote control device, based on the computer generated recommendation infusion rates. The computer-generated recommendations were based on a predictive algorithm<sup>23,30</sup>. The simplified bolus strategy is based on the estimated meal size (regular, large or very large) and the closed-loop delivery system gives the remaining insulin needed based on the sensor readings. Prandial boluses are calculated as individualized insulin-to-carbohydrate ratios multiplied by a fixed carbohydrate factor depending on the category. A regular meal is defined as 30 to 60g of carbohydrate, with a bolus for 35g. A large meal is defined as 60 to 90g of carbohydrate, with a bolus for 65g. A very large meal is defined as more than 90g, with a bolus for 95g. Patients thus have to select a category for their meal rather than count the exact amount of carbohydrates. For the purpose of this study, the meal category was entered by study personnel based on the randomized sequence (adequate estimation or overestimation): for the 75g of carbohydrate meal, a bolus for 65g (adequate estimation: large meal) or 95g (overestimation: very large meal) was provided and for the 45g of carbohydrate meal, a bolus for 35g (adequate estimation: regular meal) or 65g (overestimation: large meal) was provided. Participants were blinded to the intervention but not study personnel. To test the effect of overestimation on very large meals, we simulated in silico an additional trial with a 105g of carbohydrate meal with a bolus for 65g (underestimation: large meal), a bolus for 95g (adequate estimation: very large meal), and a bolus for 125g (overestimation: very large meal). Insulin boluses were administered 10 minutes before the beginning of the meal. A balanced randomization, created by a third-party unrelated to the project was used to determine the order of the interventions. Randomization allocation was preserved in sealed envelopes opened by the study personnel following admission.

### *Simulated Trials*

To augment the clinical trials in exploring the safety of meal bolus overestimation using the simplified semi-quantitative strategy within a closed-loop system, we used the cloud-based Development Platform for Artificial Pancreas Algorithms<sup>31</sup> system to conduct the simulated clinical trials. The system was connected with the same predictive algorithm<sup>23,30</sup> used in the trials and followed the same clinical protocols (5-hour experiment, meal at 9am, and dosing amounts calculated every 10 minutes). The simulated trials were performed on 15 virtual subjects whose glucoregulatory responses were modelled from the responses of real type 1 diabetes patients<sup>6</sup>. The patient model incorporates inter- and intra-variability in patient glucose, insulin, and glucagon dynamics.

### *Outcomes*

The primary endpoint was the percentage of time with sensor glucose below 4.0 mmol/L for the 4-hour period following the meal compared between dual-hormone closed-loop delivery with adequate estimation (proper categorization) vs. dual-hormone closed-loop delivery with overestimation (erroneous categorization). Secondary endpoints were also calculated for the 4-hour period following the meal and included; mean sensor glucose, percentage of time for which sensor glucose were in the target range (4.00–10.00 mmol/L), percentage of time spent above the target range, peak and time to peak sensor glucose, insulin bolus, total amount of insulin delivered, and the total amount of glucagon delivered.

### *Statistical analyses*

The effect of the interventions on the continuous outcomes were estimated using a multivariate linear mixed effect model (LMEM) with the intervention (2 levels) treatment sequence, period, and starting glucose level entered as fixed effect, and subject nested within sequence as random effect. If highly skewed (P value for Shapiro–Wilk test < 0.05), outcomes were transformed using an appropriate Box-Cox transformation prior to modeling the linear mixed model. This is an exploratory study and power calculations were

not performed. Data are presented as median [Interquartile Range] or mean  $\pm$  standard deviation.

All data generated or analysed during this study are included in this published article (and its Supplementary Information files).

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We are very grateful to all study participants. We would like to thank Dr Ahmad Haidar for the algorithm conception and his contribution to study design and analysis. We would like to thank Jennifer René, Annie Magnan, Danijela Bovan and Jennifer Levasseur who provided nursing support. This work is supported by the J A DeSève Foundation and a CIHR foundation-grant (354024) to RRL. VG and RRL are research scholar of FRQS (Fonds de Recherche du Québec en Santé). MRS was supported by a postdoctoral fellowship from the Fonds de Recherche du Québec Nature et Technologies (FRQNT).

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

VG and RRL co-designed the study. VG and CC conducted the clinical studies, MRS conducted the virtual study. VG and MS carried out the data analysis and drafted the article. ML conducted the statistical analyses. VM, LL and RRL coordinated and supervised the study. All authors contributed to the interpretation of the results and the writing and critical review of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

## **AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT**

RRL has received consultant/speaker honorariums and/or his institution received grants from Astra-Zeneca, Becton Dickinson, Bohringer, Eli Lilly, Janssen, Insulet, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda and Valeant. RRL hold intellectual property in relation with artificial pancreas. No other competing financial interests were reported.

## REFERENCES

- 1 Russell, S. J. 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* 4, 233-243, doi:10.1016/S2213-8587(15)00489-1 (2016).
- 2 Bally, L. 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* 5, 261-270, doi:10.1016/S2213-8587(17)30001-3 (2017).
- 3 El-Khatib, F. H. 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* 389, 369-380, doi:10.1016/S0140-6736(16)32567-3 (2017).
- 4 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* 19, 713-720, doi:10.1111/dom.12880 (2017).
- 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*, doi:10.1111/dom.13052 (2017).
- 6 Haidar, A. et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ* 185, 297-305, doi:10.1503/cmaj.121265 (2013).
- 7 Hovorka, R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nature reviews. Endocrinology* 7, 385-395, doi:10.1038/nrendo.2011.32 (2011).
- 8 Weinzimer, S. A. et al. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 31, 934-939, doi:dc07-1967 [pii] 10.2337/dc07-1967 (2008).
- 9 van Bon, A. C., Hermanides, J., Koops, R., Hoekstra, J. B. & DeVries, J. H. Postprandial glycemic excursions with the use of a closed-loop platform in subjects with type 1 diabetes: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 4, 923-928 (2010).
- 10 Haidar, A. et al. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus. *Diabetes Metab* 40, 211-214, doi:10.1016/j.diabet.2013.12.001 (2014).

- 11 Gingras, V. et al. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab* 42, 47-54, doi:10.1016/j.diabet.2015.05.001 (2016).
- 12 Gingras, V. et al. A Simplified Semi-quantitative Meal Bolus Strategy Combined with Single- and Dual-hormone Closed-loop Delivery in Patients with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*, doi:10.1089/dia.2016.0043 (2016).
- 13 Fortin, A. et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract* 126, 214-221, doi:10.1016/j.diabres.2017.02.022 (2017).
- 14 Brazeau, A. S. et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 99, 19-23, doi:10.1016/j.diabres.2012.10.024 (2013).
- 15 Chase, H. P. et al. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 16, 623-632, doi:10.1089/dia.2014.0050 (2014).
- 16 Chernavvsky, D. R. et al. Use of an artificial pancreas among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatr Diabetes* 17, 28-35, doi:10.1111/pedi.12230 (2016).
- 17 Cryer, P. E. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 45, 937-948, doi:10.1007/s00125-002-0822-9 (2002).
- 18 Wild, D. et al. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 68, 10-15, doi:10.1016/j.pec.2007.05.003 (2007).
- 19 Johnson, S. R., Cooper, M. N., Davis, E. A. & Jones, T. W. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med* 30, 1126-1131, doi:10.1111/dme.12247 (2013).
- 20 Brazeau, A. S. et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 99, 19-23, doi:S0168-8227(12)00391-9 [pii] 10.1016/j.diabres.2012.10.024.
- 21 Hinshaw, L. et al. Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes: implications for a closed-loop system. *Diabetes* 62, 2223-2229, doi:10.2337/db12-1759 (2013).
- 22 Mathiesen, E. R. et al. Diurnal pattern of insulin requirements in insulin-dependent diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 42, 63-68 (1982).
- 23 Haidar, A. 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* 185, 297-305, doi:10.1503/cmaj.121265 (2013).

- 24 El-Khatib, F. H., Russell, S. J., Nathan, D. M., Sutherlin, R. G. & Damiano, E. R. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Science translational medicine* 2, 27ra27, doi:10.1126/scitranslmed.3000619 (2010).
- 25 van Bon, A. C. et al. Feasibility of a portable bihormonal closed-loop system to control glucose excursions at home under free-living conditions for 48 hours. *Diabetes Technol Ther* 16, 131-136, doi:10.1089/dia.2013.0166 (2014).
- 26 Ruiz, J. L. et al. Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol* 6, 1123-1130 (2012).
- 27 El-Khatib, F. H., Russell, S. J., Nathan, D. M., Sutherlin, R. G. & Damiano, E. R. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2, 27ra27, doi:2/27/27ra27 [pii] 10.1126/scitranslmed.3000619 (2010).
- 28 Thabit, H. & Hovorka, R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* 59, 1795-1805, doi:10.1007/s00125-016-4022-4 (2016).
- 29 El-Khatib, F. H. 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* 99, 1701-1711, doi:10.1210/jc.2013-4151 (2014).
- 30 Haidar, A. et al. Comparison of Dual-Hormone Artificial Pancreas, Single-Hormone Artificial Pancreas, and Conventional Pump Therapy in Type 1 Diabetes: A Randomised Controlled Crossover Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Accepted. (2014).
- 31 Smaoui, M. Rabasa-Lhoret R, Haidar, A. Development Platform for Artificial Pancreas Algorithms. *PLOS One* (under review) (2017).



**Table 1.** Characteristics of participants in real clinical trials

<b>Characteristics</b>	<b>75g of carbohydrate meal (n=10)</b>	<b>45g of carbohydrate meal (n=10)</b>
	<b>Mean ± SD [Min - Max]</b>	<b>Mean ± SD [Min - Max]</b>
<b>Age, years</b>	40.7 ± 17.6 [21.0 – 70.0]	38.0 ± 17.5 [21.0 – 67.0]
<b>Duration of diabetes, years</b>	23.3 ± 14.9 [6.0 – 47.0]	24.5 ± 13.4 [6.0 – 48.0]
<b>Body weight, kg</b>	73.5 ± 15.7 [50.3 – 94.8]	72.7 ± 15.8 [48.8 – 95.2]
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	25.8 ± 4.4 [21.3 – 36.2]	25.5 ± 4.4 [19.8 – 33.3]
<b>Glycated hemoglobin, %</b>	7.3 ± 0.5 [6.6 – 8.5]	7.3 ± 0.8 [6.0 – 8.5]
<b>Total daily basal insulin dose (U/kg/day)</b>	0.31 ± 0.08 [0.18 – 0.42]	0.35 ± 0.11 [0.21 – 0.56]
<b>Total daily insulin dose (U/kg/day)</b>	0.68 ± 0.19 [0.37 – 1.05]	0.70 ± 0.15 [0.38 – 0.88]

**Table 2.** Characteristics of participants in virtual clinical trials

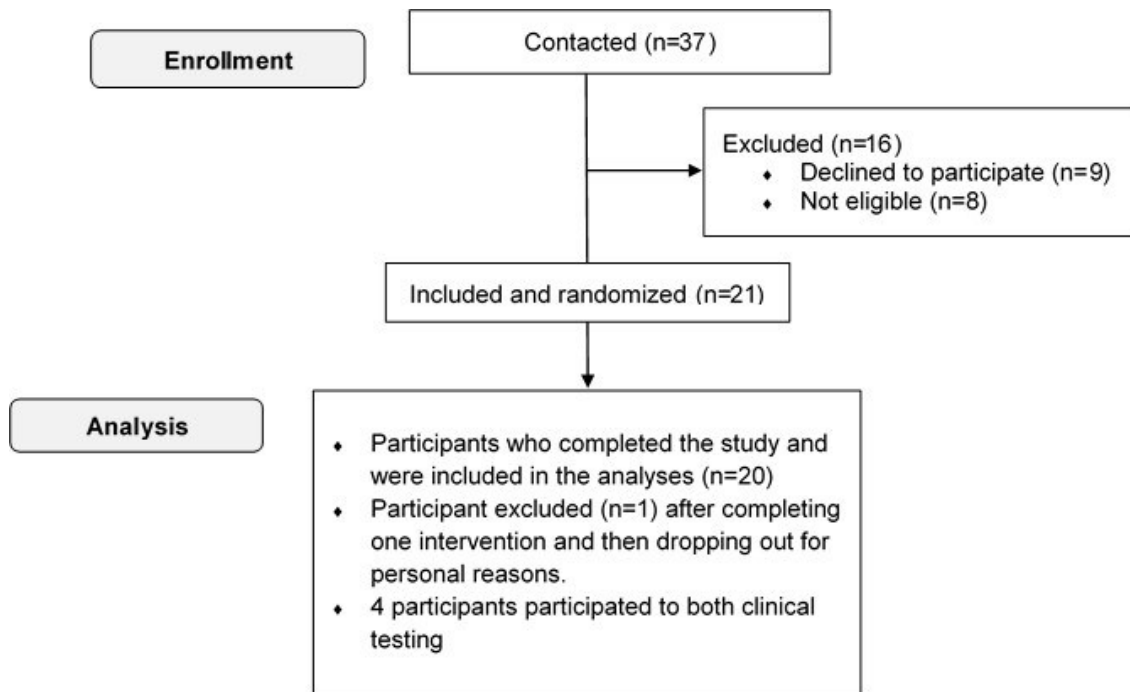
<b>Characteristics</b>	<b>Median (IQR)</b>
<b>Age, years</b>	47.0 [38.8 – 52.5]
<b>Duration of diabetes, years</b>	28.0 [8.0 – 55.0]
<b>Body weight, kg</b>	67.23 [57.0, 80.2]
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	26.0 [19.0 – 35.0]
<b>Glycated hemoglobin, %</b>	8.0 [7.0 – 9.0]
<b>Total daily basal insulin dose (U)</b>	42.9 [23.2 – 62.0]

**Table 3.** Comparison of outcomes among adults with type 1 diabetes in real clinical trials

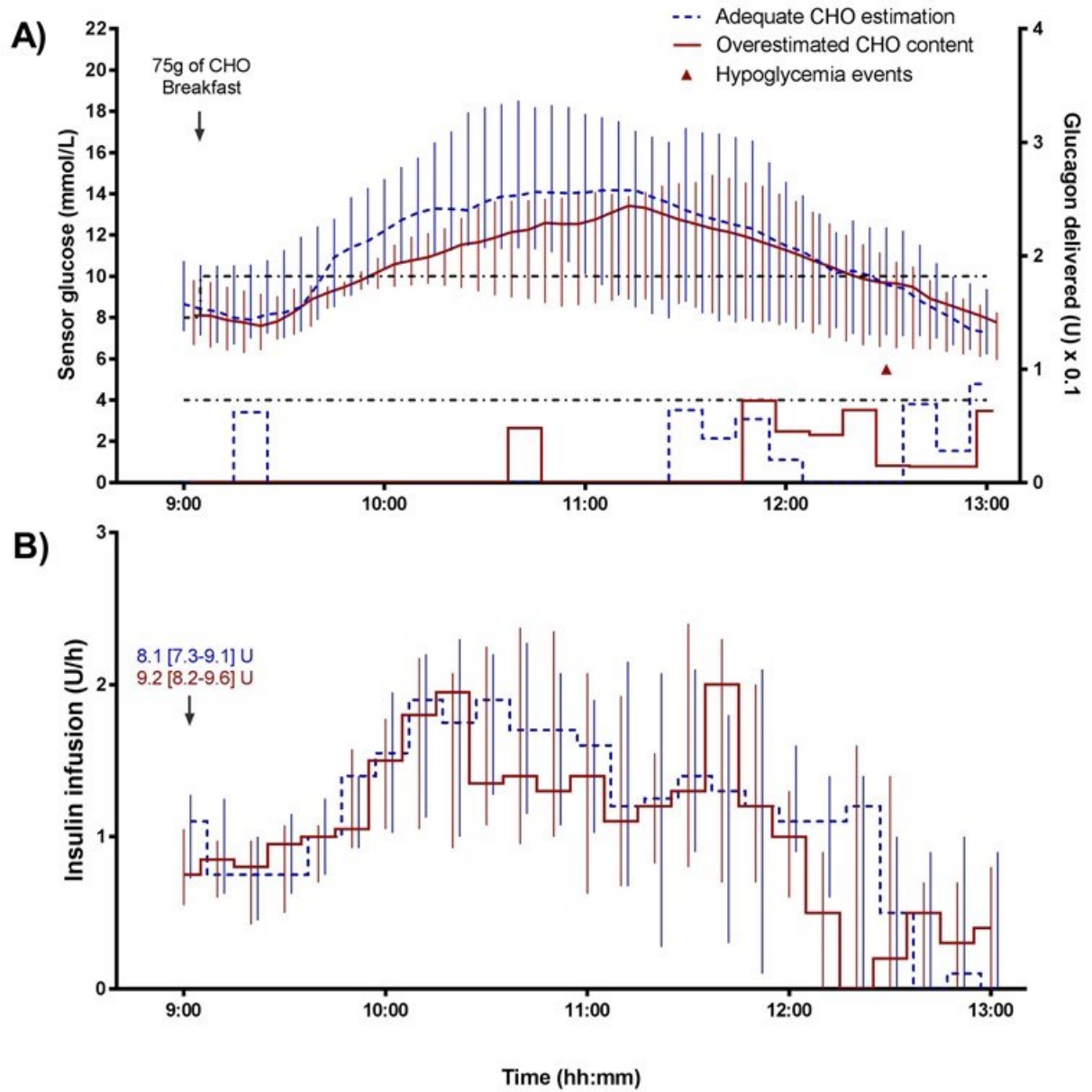
Outcomes	75g Carbohydrate meal (n=10)			45g Carbohydrate meal (n=10)		
	Adequate CHO estimation	Overestimated CHO-content	P-Value	Adequate CHO estimation	Overestimated CHO-content	P-Value
	Median [IQR]	Median [IQR]		Median [IQR]	Median [IQR]	
% Time <4.0 mmol/L	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0.47	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0.31
Hypoglycemia events	0	1	-	0	2	-
Starting glucose, mmol/L	8.7 [7.3 – 10.8]	8.0 [6.7 – 9.8]	0.48	7.3 [6.7 – 11.0]	9.0 [8.2 – 10.3]	0.66
Mean glucose, mmol/L	11.1 [8.6 – 13.6]	10.2 [8.0 – 11.9]	0.18	10.3 [9.0 – 12.2]	9.7 [7.5 – 13.1]	0.21
% Time 4-10 mmol/L	31 [15 – 71]	45 [28 – 88]	0.44	46 [6 – 60]	53 [10 – 76]	0.22
% Time >10.0 mmol/L	69 [29 – 89]	54 [9 – 72]	0.29	54 [40 – 94]	44 [6 – 90]	0.14
Peak glucose, mmol/L	14.6 [11.8 – 18.7]	13.3 [10.2 – 14.9]	0.15	13.7 [11.8 – 18.7]	13.7 [9.8 – 15.7]	0.15
Time to peak, minutes	93 [70 – 114]	125 [78 – 154]	0.17	108 [95 – 120]	80 [70 – 116]	0.72
Insulin bolus, units	8.1 [7.3 – 9.1]	9.2 [8.2 – 9.6]	<b>0.03</b>	4.8 [3.7 – 5.6]	8.4 [7.2 – 10.4]	<b>&lt;0.001</b>
Basal insulin infusion, units	4.2 [3.9 – 5.3]	4.3 [3.1 – 5.4]	0.60	5.7 [4.1 – 7.4]	4.3 [2.8 – 5.2]	0.06
Glucagon infusion, mg	2.9 [0 – 5.8]	1.0 [0 – 4.5]	0.91	0 [0 – 4.8]	0.5 [0 – 5.9]	0.55

**Table 4.** Comparison of outcomes among adults with type 1 diabetes in virtual clinical trials

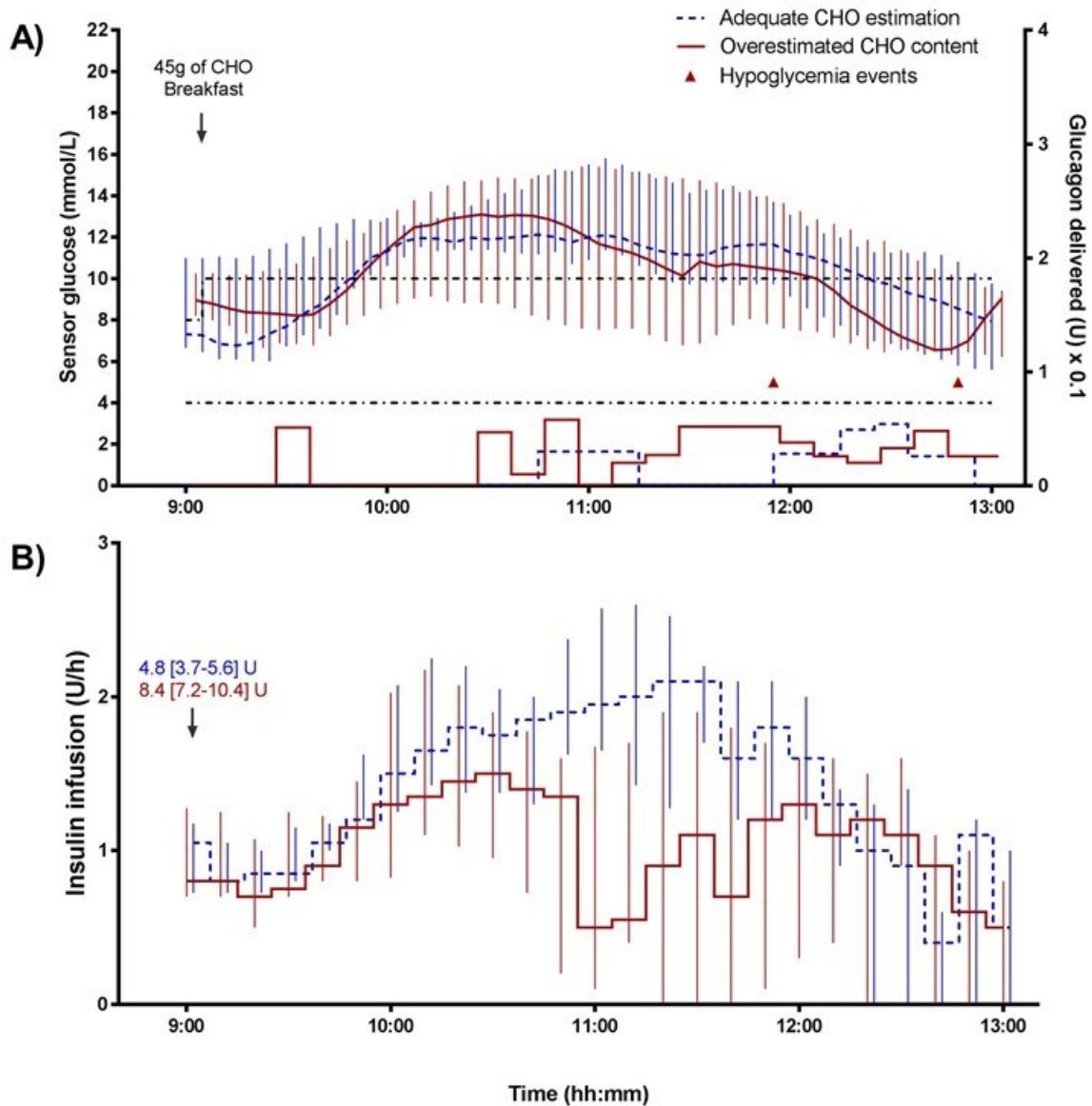
Outcomes	105g carbohydrate meal (n=15)			75g carbohydrate meal (n=15)			45g carbohydrate meal (n=15)	
	Underesti- mated CHO estimation Median [IQR]	Adequate CHO estimation Median [IQR]	Overesti- mated CHO- content Median [IQR]	Underesti- mated CHO- content Median [IQR]	Adequate CHO estimation Median [IQR]	Overestimated CHO-content Median [IQR]	Adequate CHO estimation Median [IQR]	Overestimated CHO-content Median [IQR]
% Time <4.0 mmol/L	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]
Starting glucose, mmol/L	5.3 [4.8 – 6.4]	5.1 [4.8 – 6.3]	5.3 [4.9 – 6.3]	5.4 [4.9 – 6.1]	5.5 [4.8 – 6.1]	5.3 [5.0 – 6.1]	5.3 [4.9 – 6.1]	5.3 [5.0 – 6.3]
Mean glucose, mmol/L	11.7 [8.9 – 13.3]	10.1 [7.1 – 11.9]	9.3 [7.2 – 12.1]	11.9 [9.8 – 12.6]	9.1 [6.8 – 10.1]	6.8 [6.1 – 10.6]	9.3 [7.9 – 10.2]	7.0 [5.5 – 8.3]
% Time 4-10 mmol/L	36 [22 – 54]	40 [28 – 72]	44 [28 – 68]	32 [22 – 44]	52 [42 – 92]	52 [38 – 100]	56 [42 – 78]	84 [50 – 100]
% Time >10.0 mmol/L	64 [38 – 74]	60 [10 – 72]	40 [0 – 70]	68 [46 – 78]	48 [4 – 54]	0 [0 – 60]	44 [18 – 58]	0 [0 – 20]
Peak glucose, mmol/L	17.5 [12.1 – 20.0]	13.9 [9.3 – 18.1]	13.7 [8.8 – 17.2]	15.9 [15.2 – 18.1]	12.3 [9.2 – 13.3]	8.9 [7.8 – 13.6]	11.6 [10.3 – 14.1]	9.3 [8.0 – 11.1]
Time to peak, minutes	110 [90 – 155]	130 [80 – 190]	90 [70 – 125]	120 [90 – 150]	100 [70 – 180]	110 [80 – 145]	100 [85 – 145]	80 [55 – 90]
Insulin bolus, units	5.8 [5.0 – 6.4]	8.1 [6.5 – 9.1]	8.7 [7.9 – 10.5]	2.9 [2.5 – 3.4]	5.7 [5.0 – 6.2]	8.1 [6.5 – 8.9]	2.9 [2.5 – 3.3]	5.7 [5.0 – 6.4]
Basal insulin infusion, units	36.6 [19.8 – 46.4]	29.7 [13.5 – 42.9]	23.6 [12.1 – 39.3]	35.6 [27.0 – 45.2]	23.1 [12.6 – 40.1]	18.1 [12.6 – 32.7]	30.9 [17.1 – 36.1]	12.0 [8.5 – 29.0]
Glucagon infusion, mg	0 [0 – 4.1]	0 [0 – 11.1]	1.8 [0 – 4.7]	0 [0 – 1.4]	0 [0 – 0.8]	0 [0 – 3.7]	0 [0 – 3.6]	0 [0 – 12.9]



**Figure 1.** Flow of participants in the clinical trials



**Figure 2.** Profile (median and interquartile ranges) of sensor glucose, hypoglycaemia events and glucagon infusion (A) as well as insulin infusion and boluses (B) during the 4-h postprandial period following the 75g of CHO meal in the clinical trial



**Figure 3.** Profile (median and interquartile ranges) of sensor glucose, hypoglycaemia events and glucagon infusion (**A**) as well as insulin infusion and boluses (**B**) during the 4-h postprandial period following the 45g of CHO meal in the clinical trial

## APPENDIX 1 – MENU AND MEAL COMPOSITION IN THE CLINICAL TRIALS

Menu and meal composition for the 75g of carbohydrates meal

OPTION A									
Qty	Weight or volume	Food item	Brand	Kcal	Total Carbohydrates (g)	Dietary Fibres (g)	Digestible Carbohydrates (g)	Proteins (g)	Lipids (g)
2	25 g	Whole wheat bread slices	St-Méthode Club	180	31	7	24	9	2.5
1	30 g	Creamy regular peanut butter	Kraft	180	8	2	6	6	16
1	15 ml	Raspberry jam	Double Fruit	40	10	0	10	0.1	0
1	100 g	Greek vanilla yogurt	Oikos	100	13	0	13	8	1.5
1	200 ml	Pure orange juice	Oasis	88	21	0	21	0.8	0
<b>TOTAL</b>				<b>588</b>	<b>83</b>	<b>9</b>	<b>74</b>	<b>23.9</b>	<b>20</b>

OPTION B									
Qty	Weight or volume	Food item	Brand	Kcal	Total Carbohydrates (g)	Dietary Fibres (g)	Digestible Carbohydrates (g)	Proteins (g)	Lipids (g)
1	375 ml	Cheerios multigrain cereals	General Mills	165	36	4.5	32	3	2.3
1	200 ml	Milk, 2% fat	Québon	100	10	0	10	7	4
1	100 g	Raspberry yogurt 2,9% fat	Activia	97	14	0	14	4	2.9
1	20 g	Very mild cheddar cheese	P'tit Québec	80	0	0	0	5	7
1	107 ml	Diced peaches in juice	Dole	80	19	1	18	1	0
<b>TOTAL</b>				<b>522</b>	<b>79</b>	<b>5.5</b>	<b>74</b>	<b>20</b>	<b>16.2</b>



Menu and meal composition for the 45g of carbohydrates meal

OPTION A									
Qty	Weight or volume	Food item	Brand	Kcal	Total Carbohydrates (g)	Dietary Fibres (g)	Digestible Carbohydrates (g)	Proteins (g)	Lipids (g)
1	25 g	Whole wheat bread slices	St-Méthode Club	90	15,5	3,5	12	4,5	1,25
1	15g	Creamy regular peanut butter	Kraft	90	4	1	3	3	8
1	7.5 ml	Raspberry jam	Double Fruit	20	5	0	5	0	0
1	100 g	Greek vanilla yogurt	Oikos	100	13	0	13	8	1,5
1	20 g	Unsweetened apple sauce	Mott's Fruitsations	80	0	0	0	5	7
<b>TOTAL</b>				<b>430</b>	<b>49,5</b>	<b>5,5</b>	<b>44</b>	<b>20,5</b>	<b>17,75</b>

OPTION B									
Qty	Weight or volume	Food item	Brand	Kcal	Total Carbohydrates (g)	Dietary Fibres (g)	Digestible Carbohydrates (g)	Proteins (g)	Lipids (g)
1	175 ml	Cheerios multigrain cereals	General Mills	110	23	2	21	2	2
1	200 ml	Milk, 2% fat	Québon	97	7	0	7	9	4
1	100 g	Raspberry yogurt 2,9% fat	Activia	100	14	0	14	4	3
1	20 g	Very mild cheddar cheese	P'tit Québec	80	0	0	0	5	7
<b>TOTAL</b>				<b>387</b>	<b>47</b>	<b>2</b>	<b>45</b>	<b>18</b>	<b>15,9</b>

## **5.6 Article 6: Treatment of hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes: An observational study**

Article publié dans *Can J Diabetes*. 2016; 40(4):318-23.\*

\*Prix *Brian Dufton Memorial Manuscript Award*

## **Treatment of hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes: An observational study**

Valérie Savard, RD<sup>1-2</sup> \*, **Véronique Gingras, RD, MSc<sup>1-2</sup> \***, Catherine Leroux, RD, MSc<sup>1-2</sup>, Amélie Bertrand, RD, MSc<sup>2</sup>, Katherine Desjardins, RD, MSc<sup>1</sup>, Hortensia Mircescu, MD<sup>1,4</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD<sup>1-4</sup>      (**\* : equal contribution**)

<sup>1</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, QC, Canada;

<sup>2</sup>Department of nutrition, University of Montreal, Montreal, QC, Canada;

<sup>3</sup>Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, QC, Canada;

<sup>4</sup>Division of Endocrinology, Department of Medicine of the Université de Montréal Hospital Center, Montreal, QC, Canada

**Running head:** Hypoglycemia treatment in type 1 diabetes

**Corresponding author:** Rémi Rabasa-Lhoret

## **Abstract**

**Objectives:** 1) To characterize the nutritional treatment of hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes mellitus and 2) to compare the characteristics of participants who follow the recommendations with the characteristics of those who do not.

**Methods:** A total of 121 adults with type 1 diabetes were included in this cross-sectional analysis. Participants completed a food record and a glycemia and insulin doses logbook to collect data on mild to moderate hypoglycemic events (glycemia <4.0 mmol/L or 4.0 to 5.0 mmol/L with symptoms) and their treatments over a 2-day period. Participants were identified as overcorrecting if they consumed, within 15 minutes after the episode, >20g of carbohydrates for correction. Self-administered questionnaires about fear of hypoglycemia were completed, and cardiometabolic profile variables were measured (glycated hemoglobin, blood pressure, lipid profile and body mass indexes).

**Results:** Of the 121 participants, 94 (78%) reported at least 1 hypoglycemic event, for a total of 271 events ( $2.2 \pm 2.1$  episodes per patient). Of these events, 64% were treated within 15 minutes, and they were treated primarily with fruit juice or sweet beverages (39%) or mixed snacks (29%). Average carbohydrate intake for treatment was  $32 \pm 24$  grams. Of the participants, 73% overtreated their episodes. They were significantly younger and had greater fear of hypoglycemia than those who treated the episodes adequately. No difference was observed for cardiometabolic variables.

**Conclusions:** The majority of patients in our cohort overtreated their hypoglycemic episodes. These results suggest that hypoglycemia-correction education needs to be reinforced.

## Résumé

**Objectifs :** 1) Décrire le traitement nutritionnel de l'hypoglycémie chez les patients adultes atteints de DT1; 2) Comparer les caractéristiques des participants qui suivent les recommandations aux caractéristiques de ceux qui ne les suivent pas.

**Méthodes :** L'analyse transversale comptait 121 adultes atteints de DT1. Les participants remplissaient un journal alimentaire et un registre de glycémie et de doses d'insuline pour colliger les données des événements hypoglycémiques légers à modérés (glycémie < 4,0 mmol/l ou 4,0 à 5,0 mmol/l avec des symptômes) et leurs traitements sur une période de 2 jours. Si les participants consommaient, dans les 15 minutes après l'épisode > 20 g de glucides pour corriger leur hypoglycémie, nous considérons qu'ils avaient apporté une surcorrection. Nous avons fait remplir les questionnaires autoadministrés sur la peur de l'hypoglycémie et avons mesuré les variables du profil cardiometabolique (hémoglobine glyquée, pression artérielle, bilan lipidique et indice de masse corporelle).

**Résultats :** Parmi les 121 participants, 94 (78 %) rapportaient au moins 1 événement hypoglycémique, soit un total de 271 événements ( $2,2 \pm 2,1$  épisodes par patient). Parmi ces événements, 64 % étaient traités dans les 15 minutes, principalement par des jus de fruits ou des boissons sucrées (39 %), ou encore, par des collations mixtes (29 %). L'apport moyen en glucides du traitement était de  $32 \pm 24$  grammes. Parmi les participants, 73 % surtrahaient leurs épisodes. Ils étaient plus jeunes et plus préoccupés par la peur de l'hypoglycémie que ceux qui traitaient leurs épisodes adéquatement. Nous n'avons observé aucune différence dans les variables cardiometaboliques.

**Conclusions :** La majorité des patients de notre cohorte surtrahaient leurs épisodes hypoglycémiques. Ces résultats montrent qu'il est nécessaire de renforcer l'enseignement portant sur la correction de l'hypoglycémie.

## Introduction

Intensive insulin therapy is the recommended treatment for type 1 diabetes mellitus, and it is associated with significantly reduced risks for microvascular complications, cardiovascular events and mortality (1-3). Achieving recommended glycemic targets (4) is, however, associated with an approximately 3-fold increased frequency of mild to moderate as well as severe hypoglycemia (1-5). Hypoglycemia is a major barrier to achieving glycemic targets (4). Hypoglycemia is defined as blood glucose levels  $<4.0$  mmol/L, and it can be accompanied by adrenergic and/or neuroglycopenic symptoms (e.g. sweating, trembling, confusion, etc.). The symptoms are resolved by the intake of glucose (6). Episodes are considered severe when patients require the assistance of another person to undertake recovery treatment (6).

According to the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines, when a hypoglycemic episode occurs in adults, 15 grams of carbohydrate, preferably in the form of glucose or sucrose tablets or solutions, are recommended to be ingested (4). After 15 minutes, glycemia levels should be retested, and if hypoglycemic states persist, an additional 15 grams of carbohydrate should be ingested, and so on, until recovery of normoglycemia (glycemia  $\geq 4.0$  mmol/L). The objective of this protocol is to normalize glycemia promptly while avoiding overtreatment, which could potentially lead to rebound hyperglycemia and weight gain through excessive calorie and carbohydrate intake (4). Few studies have investigated the proportion of patients with type 1 diabetes who adhere to guidelines for hypoglycemia treatment or they have used primarily retrospective questionnaires (7-9). These studies indicate that only 15% to 38% of patients with type 1 diabetes follow the guidelines for hypoglycemia treatment. Patients were more likely to consume more than the recommended amount of carbohydrates to treat their hypoglycemia episodes. However, to our knowledge, no report describes how patients treat their hypoglycemia episodes in real-life conditions and whether differences (e.g. medical histories or anthropometric or cardiometabolic differences) exist among patients who treat the episodes adequately and patients who overtreat them. In addition, because hypoglycemia events can be frequent (10), they could lead to significant caloric intake and, thus, contribute to the rising proportion of patients with type 1 diabetes who are overweight

or obese, a state that could be associated with more unfavourable cardiometabolic risk profiles (11).

The purpose of the present study was 1) to characterize treatments in terms of quantity of carbohydrate intake and type of food ingested during mild to moderate hypoglycemia episodes in adult patients with type 1 diabetes in real-life conditions; and 2) to compare the characteristics, including the cardiometabolic profiles, of participants who treat their hypoglycemia episodes adequately to those that do not. We hypothesized that a large proportion of participants overtreat their hypoglycemia episodes and that overtreatment is associated with deteriorated cardiometabolic profiles.

## **Methods**

### **Study design and subjects**

This is a secondary analysis of a cross-sectional observational study that included 124 adults with type 1 diabetes recruited between 2011 and 2013. The main objective was to investigate factors associated with nocturnal hypoglycemia (10-11). All participants were recruited during routine medical visits or through advertisements by the provincial diabetes association, *Diabète Québec*. Inclusion criteria were being 18 years of age or older, having had a diagnosis of type 1 diabetes for 6 months or longer and being treated with multiple daily injections of rapid and basal insulin analogues or continuous subcutaneous insulin infusion. Ongoing pregnancy and 1 episode of severe hypoglycemia (requiring assistance for treatment) during the previous 3 months or 3 episodes or more during the previous year were exclusion criteria. Prior to testing, all participants provided written consent, and the study was approved by the ethics review boards of the *Institut de Recherches Cliniques de Montréal* and the Montreal University Hospital Centre.

### **Data collection**

Participants were tested at the *Institut de Recherches Cliniques de Montréal* clinic during two visits scheduled approximately 1 week apart. The visits included measurements of the cardiometabolic risk factors: blood pressure, using an automatic sphygmomanometer following a 5-minute rest period (blood pressure was measured 3 times, and the mean value

was used for analysis); glycated hemoglobin (A1C) levels; lipid profiles; and waist circumference measured to the nearest 0.1 cm in standing subjects at the top of the iliac crest. Visit 1 also included measurements of body weight in light clothing without shoes to the nearest 0.1 kg using a calibrated balance and height to the nearest millimetre using a stadiometer. Body mass indexes (BMIs) were calculated ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Subjects were also asked to complete a 72-hour food record while completing a glycemia- and insulin-doses logbook. Instructions were given by a registered dietitian concerning how to complete these documents. To ensure similar duration of full data collection in all participants, only two complete days (48 hours) were used in this analysis. Participants were instructed to maintain their usual therapeutic, nutritional and physical activity habits. Data on sociodemographic status and usual hypoglycemia frequency (low to moderate and severe episodes) were collected by self-administered questionnaires. Perceptions of hypoglycemia symptoms were assessed using the Clarke method questionnaire, which allows the classification of patients as being aware, unaware or having reduced awareness (12). The Hypoglycemic Fear Survey was self-administered so as to quantify fear of hypoglycemia, including the behaviour subscale and the worry subscale (13). At visit 2, participants brought the glycemia and insulin doses logbooks and the food records. A registered dietitian reviewed the food records with participants and analyzed them using the Food Processor SQL (v. 10.8; ESHA Research, Salem, Oregon, USA) and the 2007 Canadian Nutrient File. If necessary, food label information was added to the database. A second registered dietitian reviewed all the food record entries, and any differences were resolved by consensus. Average caloric and macronutrient intakes were derived from these food records. At visit 1 or 2, depending on availability, an endocrinologist recorded medical history, diabetes-related complications, macrovascular events (defined as any documented cardiovascular diseases, such as myocardial infarctions, cerebrovascular accidents or peripheral arterial diseases) and use of antihypertensive and lipid-lowering medications.

### **Hypoglycemia episodes**

Patients were advised to document hypoglycemia episodes (defined as glycemia values  $<4.0$  mmol) in the glycemia and insulin doses logbook and to note glycemia values, times and the presence or absence of symptoms (yes or no). Because some patients reported and



treated hypoglycemia symptoms that had shown glycemia levels higher than 4.0 mmol/L, symptomatic hypoglycemia (glycemia values up to 5.0 mmol/L) were also included in this analysis. The following characteristics of hypoglycemia treatment were extracted from the glycemia and insulin doses logbooks and food records: measured glycemia levels, presence of symptoms, time lapses before correction or meal intake, and nutrition intakes for hypoglycemia correction. The latter include food intake, food group and nutritional composition. Participants were considered to have treated their hypoglycemia episodes if they ate snacks within 15 minutes. They were considered to have made proper treatment if they ingested 10 to 20 grams of carbohydrates (4, 14). If they had ingested fewer than 10 grams, they were considered to have made undertreatment; if more than 20 grams, overtreatment. No food intake within 15 minutes was considered to be untreated hypoglycemia. Only the initial treatment was considered.

### **Statistical analyses**

Descriptive statistics (mean and standard deviation [SD] for continuous variables or percentage for categorical variables) were computed for participants' characteristics (Table 1) as well as for hypoglycemia treatment characteristics (Tables 2 and Table 3). Differences among participants according to their hypoglycemia treatments (proper treatment or overtreatment) were examined by t tests or chi-square tests (Table 4). All continuous study variables were examined for normality of distribution prior to analysis, and skewed variables were log-10 transformed. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA), and statistical significance was defined as  $p \leq 0.05$ .

### **Results**

Participants' characteristics are presented in Table 1. Three participants were excluded because their food records were incomplete. Participants ( $n=121$ ; 52% women, 48% men) were  $43.9 \pm 12.6$  years old, with a mean BMI of  $26.0 \pm 4.4$ . Mean diabetes duration was  $22.3 \pm 12.7$  years, and mean A1C levels were  $8.0 \pm 1.1\%$  ( $64 \pm 12$  mmol/mol). The majority of participants were treated with multiple daily injections (68%) rather than continuous subcutaneous insulin infusion (32%). Participants were mostly Caucasian (94%), in

domestic partnerships (66%), had postsecondary degrees (75%) and had family incomes above CAN\$50,000 (69%). Of the participants, 52% and 36% had hypertension and dyslipidemia, respectively; 45% presented at least 1 microvascular complication (retinopathy, neuropathy and/or nephropathy) and 4% presented a history of macrovascular events.

A total of 94 participants (78%) reported at least 1 episode of hypoglycemia during 48 hours, for a total of 271 episodes. Among patients who reported hypoglycemia episodes, the average number of episodes was  $2.9 \pm 2.0$  (1 to 9) for the 48-hour data collection. Participants with 1 or more hypoglycemia episodes had lower A1C levels (7.8 vs. 8.9%;  $p=0.001$ ) and lower fear of hypoglycemia scores (total score of 59 vs. 64;  $p=0.03$ ) than participants with no hypoglycemia events during the 48-hour data collection period (data not shown). Table 2 shows the characteristics of hypoglycemia correction by participants. The average glycemia levels during episodes was  $3.2 \pm 0.5$  mmol/L (range 1.0 to 4.4 mmol/L). Participants reported having hypoglycemia-associated symptoms on 177 out of 211 occasions (data are missing for 60 episodes). Participants reported having corrected 173 of the 271 episodes of hypoglycemia (64%) within 15 minutes. For the majority of the 98 nontreated hypoglycemia episodes (67%), a meal was taken within 60 minutes. Hypoglycemia episodes were corrected primarily with fruit juices or sweet beverages (39%), with mixed snacks (29%), with concentrated glucose (10%) or with sweets (10%).

Dietary characteristics of hypoglycemia correction were then examined (Table 3). For 1 hypoglycemia correction, participants consumed, on average,  $188 \pm 147$  kcal,  $32 \pm 24$  grams of carbohydrates, and  $\leq 5$  grams of other macronutrients (dietary fibres, proteins, total and saturated fats). Participants tended to correct each of their hypoglycemic events quite similarly (mean SD for carbohydrate consumption for correction within participants is 7.9 grams). Each hypoglycemia correction contributed on average to  $9\% \pm 8\%$  of total daily caloric intake,  $13\% \pm 10\%$  of carbohydrate intake and 5% to 8% of intake for other macronutrients.

Finally, we examined the characteristics of participants according to their average hypoglycemia correction (proper treatment is defined as 10 to 20 grams of carbohydrate;

overtreatment is defined as >20 grams of carbohydrate). Data were compiled for participants who corrected at least 1 of their hypoglycemia episodes (n=80). Participants who overtreated their hypoglycemia episodes (73%) were younger ( $41.0 \pm 13.1$  vs.  $47.2 \pm 12.0$  years of age;  $p=0.05$ ) and had greater fear of hypoglycemia (worry subscale score  $37 \pm 10$  vs.  $32 \pm 7$ ;  $p=0.04$ ; and total score  $65 \pm 13$  vs.  $59 \pm 10$ ;  $p=0.03$ ). No other differences, including the cardiometabolic profiles, were observed between the 2 groups. In addition, no difference was observed between patients treated with multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion for hypoglycemia frequency or treatment ( $p>0.05$ ).

## **Discussion**

The main findings of this study are that 1) hypoglycemia episodes remain extremely frequent; 2) the mean carbohydrate intake to treat mild to moderate hypoglycemia was twice the recommended amount; 3) nearly two-thirds of patients overtreated these episodes; 4) participants who are overtreating are younger and have greater fear of hypoglycemia and 5) overtreatment is not associated with greater body weight or adverse cardiometabolic characteristics.

With mean A1C levels similar to those observed in larger cohorts (15), we observed a high frequency of hypoglycemia episodes in 78% of participants reporting at least 1 episode, for an average of 1.44 per day. Despite the fact that, for the objective of our research, we considered glycemia between 4.0 and 5.0 mmol/L with symptoms to be a hypoglycemia episode, it seems that our average number of episodes is higher than what is found in the literature. For example, the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) study reported an average of 2 nonsevere hypoglycemic episodes per week in the intensively treated group (16). However, this number seems to be underestimated, particularly because of asymptomatic episodes. Studies using continuous glycemia monitoring systems demonstrate that patients with type 1 diabetes experience 0.76 hypoglycemic episode per day (17) and that they spend an average of 1.5 hours per day in hypoglycemic states (18). Thus, hypoglycemia episodes and treatments remain extremely frequent in patients with type 1 diabetes.

This study also confirms that a large proportion of patients with type 1 diabetes do not follow recommendations for treatment of hypoglycemia episodes. A majority of participants (73%) overtreat (>20g of carbohydrates) with a mean carbohydrate intake of  $32 \pm 24$  grams. Other studies, using mostly retrospective data collection, have investigated adherence to guidelines for self-treatment of hypoglycemia and have reported rates of overtreatment ranging from 15% to 37% (7-9,19). Only 1 study reported more frequent undertreatment (47.5%) rather than overtreatment, with highest rates of undertreatment occurring in older patients (20). Each hypoglycemia treatment contained an average of  $188 \pm 147$  kcal, corresponding to almost 10% of total daily energy intakes. Participants reported 1.44 hypoglycemic episodes per day, so this corresponds to 271 kcal ingested daily solely for hypoglycemia treatment, a significant contribution to dietary intakes. Despite this important contribution to overall caloric intake, no differences in weight or cardiometabolic variables were observed in the present study. However, the long-term effects of overtreatment on body weight require further investigations. Whether participants adjusted their subsequent meal energy intake to compensate or not was not examined in the present study. Aside from the calories, the effect of this overtreatment in terms of the amount of carbohydrates would also be important to investigate. Overtreating a hypoglycemia episode could lead to rebound hyperglycemia and, thus, adversely affect glycemic control (4). This could have consequences on metabolic profiles and on the risks for complications. For example, rebound hyperglycemia can worsen endothelial function and increase the oxidative stress and inflammation caused by hypoglycemia (21). No differences in A1C levels were found in participants who overtreat vs. those who treat adequately, so the effects of overtreatment on glycemic control do not seem to be major, but more investigations are needed.

Underlying factors associated with overtreatment of hypoglycemia also need to be investigated. Our results demonstrate that patients who overtreat are younger but, interestingly, overtreatment was not associated with duration of type 1 diabetes. By interviewing patients with type 1 diabetes, Lawton and al reported that those with poor knowledge of hypoglycemia treatment tend to overtreat their episodes (22). They also highlighted several hypoglycemia-associated behaviours that lead patients to overtreat a hypoglycemia episode, including panic, disorientation and insatiable hunger

sensations (22). Participants in their study also reported perceiving a chance to indulge when a hypoglycemic episode occurred, thus overtreating with sweets. Previous studies also showed that patients who fear hypoglycemia tend to treat earlier and with higher amounts of carbohydrates (23). Similarly, Leiter et al demonstrated that after a hypoglycemia episode, 1 of the most common lifestyle change in patients with type 1 diabetes is the consumption of additional food (24), suggesting that fear of hypoglycemia could impact management and dietary treatment behaviour. Our results also suggest that fear of hypoglycemia is associated with overtreatment of hypoglycemia. This could be linked to the fact that the acute and immediate consequences of hypoglycemia are often more salient for patients than the long-term complications of high glycemia levels. Frequency of hypoglycemia in the past has also been demonstrated to influence management of diabetes, including treatment of hypoglycemia episodes (23), but this was not observed in our study. Healthcare professionals need to be aware of these differing underlying factors and must integrate into their regular practices questions and education about hypoglycemia treatment. Available data suggest that healthcare professionals are infrequently asking questions about these episodes. Leiter et al found that only 15% of patients talk about the frequency of hypoglycemia episodes during their medical visits, and that the concordance between frequencies of mild to moderate hypoglycemia episodes and those reported by patients to clinicians is weak (5). Healthcare professionals might thus underestimate the frequency of hypoglycemia episodes and their underlying problems.

On the other hand, these observations raise the possibility that the actual guidelines may not always be appropriate. Guidelines are based on a 1990 study, before intensive insulin treatment and in controlled conditions, which demonstrates that 15 grams of carbohydrates increase blood glucose by approximately 2.1 mmol/L in 20 minutes (25). Guidelines were established to provide adequate and safe correction for most patients in most situations; however, the factors affecting this recommendation are numerous, so a “one-size-fits-all” recommendation is unlikely to address all factors involved in hypoglycemia management (26). Multiple factors could lead patients to respond differently to hypoglycemia treatment or to modify their treatments intentionally, such as through hypoglycemia unawareness, timing of last insulin injection and, for patients using insulin pumps, insulin on board, as well as the timing of previous and next meals or snacks, recent

or planned physical activities, stress, available carbohydrate, gastroparesis, alcohol intake, etc. Research is needed to assess whether better treatment strategies and individualized counselling should be developed.

The main strength of this study is the detailed characterization of hypoglycemia correction, including complete nutritional contents as well as food choices. In addition, this study is the first, to our knowledge, to assess hypoglycemia correction in real-life conditions rather than through retrospective questionnaires. Finally, the fact that hypoglycemia treatment was not the main objective of this study might have limited the impact of data collection on patients' behaviours. The present study also has limitations. The studied population was homogeneous, the sample size and length of data collection remain limited, and our results should be confirmed in larger and more diverse cohorts. In addition, important debates remain about the threshold that should be used for the definition of hypoglycemia, and more stringent definitions need to be established for clinical trials. Because we aimed to investigate patients' usual treatments, we included participants who reported treating hypoglycemia up to 5.0 mmol/L if they reported symptoms compatible with hypoglycemic events. Such definition is in line with patients' real-life habits.

## **Conclusions**

In conclusion, these results show that patients with type 1 diabetes still present high frequencies of nonsevere hypoglycemia episodes and that a vast majority of patients overtreat such episodes. Carbohydrate and energy intake resulting from hypoglycemia treatment can represent an important proportion of total daily intakes. The underlying reasons for and consequences of this overcorrection need to be investigated. The present results identify a need for research about hypoglycemia treatment as well as education of patients with type 1 diabetes.

## **Acknowledgements**

This work represents secondary analysis of a cohort study funded by a grant from Diabète Québec as well as the J.A. deSève chair awarded to RRL. RRL and VG are research scholars of Fonds de Recherche du Québec en Santé. VS holds the IRCM-Staub-Matthay

scholarship. We thank all the participants of this study. We also express our gratitude to Diabète Québec for their help with the recruitment and to Maryse Lefebvre, registered dietitian, for her contribution to the analyses of the food records.

## References

1. 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: pp. 977-986
2. Orchard T.J., Nathan D.M., et al: Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: pp. 45-53
3. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: pp. 2643-2653
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37: pp. S1-212
5. Leiter L.A., Yale J., Chiasson J., et al: Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 2005; 29: pp. 186-192
6. Seaquist E.R., Anderson J., Childs B., et al: Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: pp. 1384-1395
7. Banck-Petersen P., Larsen T., Pedersen-Bjergaard U., et al: Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Eur Diabetes Nurs* 2007; 4: pp. 18-22
8. Larsen T., Banck-Petersen P., Due-Andersen R., et al: Effect of carbohydrate treatment on mild symptomatic hypoglycaemia, assessed by continuous glucose monitoring. *Eur Diabetes Nurs* 2006; 3: pp. 143-146
9. Sally A., Vindedziz B.M., Sherriff J., et al: Food selection for treatment of hypoglycaemia in insulin-treated diabetes: What happens in real life? *Pract Diabetes* 2012; 29: pp. 271-274
10. Desjardins K., Brazeau A.S., Strychar I., et al: Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: pp. 420-427



11. Leroux C., Gingras V., Desjardins K., et al: In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: pp. 444-451
12. Clarke W.L., Cox D.J., Gonder-Frederick L.A., et al: Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM: A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18: pp. 517-522
13. Cox D.J., Irvine A., Gonder-Frederick L., et al: Fear of hypoglycemia: Quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987; 10: pp. 617-621
14. American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016; 39: pp. S1-106
15. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., 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: pp. 971-978
16. 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: pp. 977-986
17. Battelino T., Phillip M., Bratina N., et al: Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: pp. 795-800
18. Beck R.W., Hirsch I.B., et al: The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: pp. 1378-1383
19. Lawton J., Rankin D., Cooke D., et al: Self-treating hypoglycaemia: A longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: pp. 209-215
20. Sommerfield A.J., Ewing F.M., Strachan M.W., et al: Self-treatment of mild symptomatic hypoglycaemia by people with insulin-treated diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: pp. 686-687
21. Ceriello A., Novials A., Ortega E., 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: pp. 2993-2997

22. Lawton J., Rankin D., Cooke D.D., et al: Self-treating hypoglycaemia: A longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: pp. 209-215
23. Wild D., von Maltzahn R., Brohan E., et al: A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 2007; 68: pp. 10-15
24. Lawrence A.L., Yale J.F., Chiasson J.L., et al: Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 2005; 29: pp. 186-192
25. Slama G., Traynard P.Y., Desplanque N., 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: pp. 589-593
26. McTavish L., Krebs J.D., Weatherall M., and Wiltshire E.: Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with type 1 diabetes: A randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2015; 32: pp. 1143-1148

**Table 1** Participants' characteristics (n = 121)<sup>a</sup>

<b>Characteristics</b>	<b>Mean ± SD or n (%)</b>
<b>Age, years</b>	43.9 ± 12.6
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	26.0 ± 4.4
<b>Sex: n (%)</b>	
<b>Men</b>	58 (48)
<b>Women</b>	63 (52)
<b>Arterial pressure</b>	
<b>Systolic</b>	115 ± 13
<b>Diastolic</b>	70 ± 8
<b>Presence of hypertension<sup>b</sup>: n (%)</b>	63 (52)
<b>Lipid profile</b>	
<b>LDL (mmol/L)</b>	2.3 ± 0.7
<b>HDL (mmol/L)</b>	1.6 ± 0.4
<b>Presence of dyslipidemia<sup>b</sup>: n (%)</b>	43 (36)
<b>Diabetes duration: years</b>	22.3 ± 12.7
<b>A1C</b>	
<b>%</b>	8.0 ± 1.1
<b>mmol/mol</b>	64 ± 12
<b>Insulin treatment: n (%)</b>	
<b>Multiple daily injections</b>	82 (68)
<b>Insulin pump</b>	39 (32)
<b>Usual self-monitoring of blood glucose: n per day</b>	4.8 ± 2.5
<b>Presence of diabetes-related complications: n (%)</b>	
<b>Microvascular</b>	54 (44)
<b>Macrovascular (any documented cardiovascular diseases)</b>	5 (4)
<b>Ethnicity: n (%)</b>	
<b>Caucasian</b>	108 (94)
<b>Other</b>	7 (6)
<b>Marital status: n (%)</b>	
<b>Single</b>	41 (34)
<b>Domestic partnership</b>	80 (66)
<b>Education level: n (%)</b>	
<b>High school</b>	29 (25)
<b>Postsecondary graduate</b>	88 (75)

<b>Household income <sup>c</sup>: n (%)</b>	
< \$ 20,000	9 (7)
\$ 20,000- \$ 50,000	28 (23)
> \$ 50,000	83 (69)
<b>Hypoglycemic events reported in the previous 2 weeks: n</b>	7.5 ± 9.0
<b>Severe hypoglycemic events reported in the previous year: n</b>	0.2 ± 0.5
<b>Fear of hypoglycemia: score<sup>d</sup></b>	
Behaviour subscale	28 ± 5
Worry subscale	35 ± 9
Total score	63 ± 12
<b>Perception of hypoglycemia<sup>e</sup></b>	
Aware	83 (70)
Reduced awareness/unaware	36 (30)

*HDL*, high-density lipoprotein levels; *LDL*, low-density lipoprotein levels.

<sup>a</sup> Available data for arterial pressure (n=119), lipid profile (n=115), self-monitoring of blood glucose (n=119), ethnicity (n=115), education (n=117), income (n=120), hypoglycemic event (n=117), severe hypoglycemia (n=119) and perception of hypoglycemia (n=119).

<sup>b</sup> Presence of hypertension and dyslipidemia were determined from the medical histories and examination by the endocrinologist; hypertension was defined as blood pressure ≥ 130/80 or medication and dyslipidemia was defined as abnormal lipid values or medication.

<sup>c</sup> Average household income after income taxes in 2011, according to Statistics Canada equals 79,600.

<sup>d</sup> Examined using the Hypoglycemic Fear Survey (13), behaviour subscale from 0 to 50 and worry subscale from 0 to 85.

<sup>e</sup> Examined using the Clarke method (12).

**Table 2** Characteristics of hypoglycemia treatments (total n = 271)

	<b>Mean ± SD or n (%) of hypoglycemic episodes</b>
<b>Glycemia during episode, mmol/L</b>	3.2 ± 0.5
<b>Presence of symptoms<sup>a</sup></b>	
Yes	177 (84)
No	34 (16)
<b>Hypoglycemia treated within 15 minutes</b>	
Yes	173 (64)
No	98 (36)
<b>Reason for untreated hypoglycemia</b>	
Snack intake >15 minutes	6 (6)
Meal intake <60 minutes	66 (67)
Unknown	26 (27)
<b>Food categories for correction</b>	
Fruit juice or sweet beverages	67 (39)
Mixed snack <sup>b</sup>	50 (29)
Sweets <sup>c</sup>	18 (10)
Concentrated glucose <sup>d</sup>	17 (10)
Milk and alternatives	9 (5)
Whole fruits	6 (3)
Other <sup>e</sup>	7 (4)

<sup>a</sup> Available data for presence of symptoms (n=211).

<sup>b</sup> Includes 2 or more of the food categories.

<sup>c</sup> Includes baked goods, candy bars, ice cream and granola bars.

<sup>d</sup> Includes glucose tablets, refined sugar, glucose gel and honey.

<sup>e</sup> Includes vegetables, grain products, meat and salty snacks.

**Table 3** Dietary characteristics of hypoglycemia treatment (n = 173)

<b>Nutrients</b>	<b>Average intake for treatment</b>	<b>Daily intake by participants</b>	<b>Average contribution (%) of 1 hypoglycemia treatment to daily intakes</b>
<b>Energy, kcal</b>	188 ± 147	2194 ± 298	9 ± 8
<b>Carbohydrates, g</b>	32 ± 24	269 ± 81	13 ± 10
<b>Dietary fibres, g</b>	3 ± 8	24 ± 8	8 ± 14
<b>Proteins, g</b>	4 ± 4	91 ± 25	5 ± 7
<b>Total fat, g</b>	5 ± 8	82 ± 28	7 ± 10
<b>Saturated fat, g</b>	2 ± 3	26 ± 10	7 ± 11

**Table 4** Characteristics of participants with adequate treatment vs. participants with overtreatment of their hypoglycemia episodes (n=80)

<b>Characteristics</b>	<b>Adequate treatment (≤20 g of carbohydrate) n=22</b>	<b>Overtreatment (&gt;20g of carbohydrate) n=58</b>	<b>P value<sup>a</sup></b>
<b>Age, years</b>	47.2 ± 12.0	41.0 ± 13.1	0.05
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	25.6 ± 3.8	25.2 ± 4.4	0.74
<b>Sex: n(%)</b>			0.46
<b>Men</b>	8 (36)	27 (47)	
<b>Women</b>	14 (64)	31 (53)	
<b>Arterial pressure, mmHg</b>			
<b>Systolic</b>	113.6 ± 2.6	112.1 ± 1.7	0.64
<b>Diastolic</b>	70.2 ± 1.6	69.2 ± 1.2	0.63
<b>Lipid profile</b>			
<b>LDL(mmol/L)</b>	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	0.73
<b>HDL(mmol/L)</b>	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.76
<b>Diabetes duration: years</b>	23.9 ± 12.9	22.4 ± 11.8	0.62
<b>A1C</b>			
<b>%</b>	7.7 ± 0.9	7.8 ± 1.0	0.73
<b>mmol/mol</b>	61 ± 9.8	62 ± 10.9	
<b>Insulin treatment: n(%)</b>			
<b>Multiple daily     injections</b>	17 (77)	40 (69)	0.59
<b>Insulin pump</b>	5 (23)	18 (31)	
<b>Usual self-monitoring of blood glucose: n per day</b>	4.8 ± 2.8	5.1 ± 2.6	0.78
<b>Presence of diabetes- related complications: n(%)</b>			
<b>Microvascular</b>	9 (41)	26 (38)	0.80
<b>Macrovascular</b>	1 (5)	1 (2)	0.48
<b>Hypoglycemic events reported in the previous 2 weeks: n</b>	6.5 ± 4.6	8.2 ± 8.2	0.39
<b>Severe hypoglycemic events reported in the previous year: n</b>	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.83

<b>Fear of hypoglycemia: score<sup>b</sup></b>			
<b>Behaviour subscale</b>	26 ± 5	28 ± 5	0.09
<b>Worry subscale</b>	32 ± 7	37 ± 10	0.04
<b>Total score</b>	59 ± 10	65 ± 13	0.03
<b>Perception of hypoglycemia<sup>c</sup></b>			
<b>Aware</b>	16 (76)	39 (67)	0.58
<b>Reduced awareness/unaware</b>	5 (24)	19 (33)	

*HDL*, high-density lipoprotein levels; *LDL*, low-density lipoprotein levels.

<sup>a</sup> The p value was derived from t tests for continuous variables and the chi-square test for categorical variables.

<sup>b</sup> Examined using the Hypoglycemic Fear Survey (13); the behaviour subscale, from 0 to 50; and the worry subscale, from 0 to 85.

<sup>c</sup> Examined using the Clarke method (12).



**5.7 Article 7: Treatment of mild to moderate hypoglycemia in adult and adolescent patients with type 1 diabetes – Are current recommendations effective?**

Article en révision dans *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2017.

**Treatment of mild to moderate hypoglycemia in adult and adolescent patients with type 1 diabetes – Are current recommendations effective?**

(Short Report)

Véronique Gingras<sup>1-2</sup>, Katherine Desjardins<sup>1</sup>, Mohamed Raef Smaoui<sup>2</sup>, Valérie Savard<sup>1</sup>, Virginie Messier<sup>1</sup>, Ahmad Haidar<sup>3-4</sup>, Laurent Legault<sup>4</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1-2,6-7</sup>

<sup>1</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Division of Endocrinology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup>Research Center of the Université de Montréal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada

<sup>7</sup>Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

**Abbreviated title:** Hypoglycemia treatment in type 1 diabetes

**Corresponding author:** Rémi Rabasa-Lhoret

## **ABSTRACT**

**AIMS:** Mild to moderate hypoglycemia (blood glucose <4.0 mmol/L) is recommended to be treated with 15g of carbohydrates and to repeat the treatment if hypoglycemia persists after 15-min. This recommendation was established before intensive insulin therapy and based on studies using insulins with different pharmacokinetic profiles from actual insulin analogues showing that 15g of glucose increases blood glucose by ~1.5 mmol/L in 15-min. We aimed to explore the effect of current recommended treatment of mild-to-moderate hypoglycemia in type 1 diabetes participants and factors associated with treatment effectiveness.

**METHODS:** This is a secondary analysis from three observational inpatient studies with a standardized and supervised treatment (16-21g carbohydrates) of hypoglycemia (<3.3 mmol/L with symptoms or <3.0 mmol/L without symptom) in participants (47 adults – 10 adolescents) using continuous subcutaneous insulin infusion (“insulin pumps”; CSII)

**RESULTS:** Twenty-seven participants presented a total of 48 hypoglycemia episodes treated by a single intake of 16-21g of carbohydrates. Time required for normoglycemia recovery was  $19.5 \pm 12.0$  minutes. The rise in plasma glucose following treatment was  $0.85 \pm 0.66$  mmol/L in 15-min. Eighteen episodes (38%) were resolved (>4.0 mmol/L) 15-min post-treatment. Glycemia at the time of treatment (<3.2 mmol/L;  $p < 0.001$ ) and a higher proportion of total daily insulin from basal doses ( $p = 0.03$ ) were associated with a slower post-treatment plasma glucose rise.

**CONCLUSIONS:** Sixteen to twenty-one grams of carbohydrates could be insufficient to treat a significant proportion of hypoglycemia episodes in participants treated with CSII. Factors affecting treatment effectiveness need to be investigated.

**Keywords:** Hypoglycemia, treatment efficacy, glucose, continuous subcutaneous insulin infusion, type 1 diabetes

## **INTRODUCTION**

Intensive insulin therapy significantly reduces the risk of diabetes-related complications in type 1 diabetes (T1D) but it remains associated with a high frequency of mild-to-moderate hypoglycemia (1). Besides the inconvenience of symptoms, hypoglycemia is also a major barrier in optimizing glucose control (2) and for physical activity practice in T1D (3). Its efficient treatment is thus essential for people with T1D. According to guidelines, when a mild-to-moderate hypoglycemia occurs, typically defined as capillary blood glucose <4.0 mmol/L, 15-20g of rapidly absorbed carbohydrates should be ingested (2, 4). Patients should re-test and re-ingest 15-20g carbohydrates every 15-min until they recover from hypoglycemia. This step-by-step protocol was designed to normalize glycemia and attenuate the symptoms promptly while avoiding rebound hyperglycemia (4). However, studies indicated that patients frequently take more carbohydrate than recommended (5, 6) with a recent observational study reporting a mean intake of  $32 \pm 24$ g for hypoglycemia treatment (7). Whether overtreatment was due to unawareness of guidelines, insatiable hunger sensations, fear of hypoglycemia or prior experience of such treatment being ineffective remains unknown. The aim of this study is to explore the effect of standardized hypoglycemia treatment on glucose values post-treatment in T1D participants treated with continuous subcutaneous

## **MATERIAL AND METHODS**

This is a secondary analysis from three inpatient studies (8-10) comparing standard insulin-pump therapy (CSII) with closed-loop delivery (artificial pancreas) (See Supplementary material for a brief description of each study objectives and designs). Data from the CSII control arms was pooled. Data collected for each study includes age, body mass index, diabetes duration, glycated hemoglobin, total daily insulin dose and total daily basal. Each intervention lasted between 14 and 24h. During the control interventions, subjects adjusted insulin and measured capillary blood glucose as per their usual practice, but they were blinded to plasma glucose values. Studies included standardized exercise sessions and meals for which the carbohydrate content was revealed to participants. Plasma glucose (PG) was measured every 20 to 30-min from venous blood samples using YSI2300 STAT

Plus Analyser (Yellow Springs, Ohio, USA). Sampling rate was increased to every 10-min if PG went  $<3.6$  mmol/L.

Hypoglycemia treatment thresholds were defined in all studies as: PG level  $<3.3$  mmol/L with symptoms or  $<3.0$  mmol/L regardless of symptoms. If significant symptoms were present, participants were allowed to ask for treatment at higher PG. Hypoglycemia treatment was supervised and standardized; 16-21g of carbohydrate (four Dex4® glucose tablets or 200 ml pure fruit juice) were given. PG was measured again after 15-min and a second treatment was given if PG remained below treatment threshold ( $<3.3$  mmol/L with symptoms or  $<3.0$  mmol/L regardless of symptoms). No other food intake occurred following recovery unless a meal was scheduled in the initial protocol. A lower threshold for hypoglycemia treatment and for second treatment was used in these studies to allow examination of time spent  $<4.0$  mmol/L during the closed-loop interventions.

To conduct our analysis, we performed a linear interpolation on the patient glucose data to produce plots that estimate PG on a minute-by-minute timescale. Glucose values were computed 1-h before and after treatment. For purposes of analysis, resolution of hypoglycemia was defined as PG level  $>4$  mmol/L. Generalized estimating equation regression analysis adjusted for glucose value at the time of treatment ( $<$  or  $\geq 3.2$  mmol/L) were performed to examine the association between participants' characteristics and time for hypoglycemia recovery (PG  $>4.0$  mmol/L). Data is presented as mean  $\pm$  SD or n (%).

## RESULTS

A total of 57 participants were included (47 adults – 10 adolescents). They were  $40.8 \pm 17.6$  years old, had a BMI of  $25.2 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>, and a mean HbA1C of  $7.7 \pm 0.9$  % or  $61 \pm 10$  mmol/mol (Table 1). From the 57 participants included in the studies, 27 presented  $\geq 1$  hypoglycemic episodes during CSII control arm, for a total of 67 episodes for which PG values were available. Eight episodes were excluded because a meal was served at the same time as the treatment and 2 episodes were treated at  $>4.0$  mmol/L upon participants' request, for a remaining total of 57 episodes. For 9 episodes (16%), two (n=8) or three (n=1) treatments were required (plasma glucose  $<3.5$  mmol/L after 15-min).

We examined the effect of 16-21g of carbohydrates when only one treatment was given (n=48). The average PG at the time of treatment was  $3.06 \pm 0.39$  mmol/L. After treatment, the average PG was:  $3.91 \pm 0.79$  mmol/L at 15-min;  $4.22 \pm 0.91$  mmol/L at 20-min;  $4.79 \pm 1.12$  mmol/L at 30-min; and  $5.21 \pm 1.80$  at 60-min post-treatment (Fig. 1). The average rise in PG following treatment was:  $0.85 \pm 0.66$  mmol/L at 15-min;  $1.16 \pm 0.79$  mmol/L at 20-min;  $1.73 \pm 1.05$  mmol/L at 30-min; and  $2.15 \pm 1.67$  at 60-min post-treatment.

Of the 48 episodes with single-treatment, 18 (38%) were resolved (PG >4.0 mmol/L) after 15-min, 28 (58%) after 20-min and 33 (69%) after 30-min. One-hour post-treatment, 6 episodes (12%) were still unresolved. For the hypoglycemia episodes treated when the glycemia was  $\geq 3.2$  mmol/L, 12 out of 16 (75%) were resolved 15-min post-treatment, 13 (81%) were resolved 20-min post-treatment, with an additional 2 episodes resolved at 35-min (94%) and one remaining episode unresolved after 60-min. In contrast, for the hypoglycemia episodes treated when the glycemia was  $< 3.2$  mmol/L, 6 out of 32 (19%) were resolved 15-min post-treatment, 15 (47%) were resolved after 20-min, 21 (66%) after 30-min while 11 (34%) remained unresolved after 60-min.

Glycemia  $< 3.2$  mmol/L, as opposed to  $\geq 3.2$  mmol/L, at the time of treatment was associated with a longer time required for normoglycemia recovery ( $p < 0.001$ ). After adjustments for glycemia at the time of treatment ( $<$  or  $\geq 3.2$  mmol/L), only a higher proportion of total daily insulin from basal doses ( $p = 0.03$ ) was associated with a slower recovery. Twelve participants had practiced physical activity and 10 participants had eaten a meal during the 3-h before the hypoglycemia episode; yet, neither physical activity practice or meal consumption was associated with time for recovery ( $p > 0.05$ ). There was also no association with time for recovery for: age, body weight, diabetes duration, glycated hemoglobin, and total daily insulin dose ( $p > 0.05$ ).

## **DISCUSSION**

In the present study investigating CSII-treated adult and adolescent participants, 16-21g of glucose effectively treated only 32% of the hypoglycemia within 15-min (9 episodes required >1 treatment and 39 episodes required >15-min). A lower PG ( $< 3.2$  mmol/L) and

a higher proportion of total daily insulin from basal doses were significantly associated with a slower normoglycemia recovery.

One possibility is that hypoglycemia treatment recommendations are not adapted to actual CSII therapy of T1D. Recommendations are primarily based on two studies (11, 12) conducted before intensive insulin therapy (13) as well as before the wider use of CSII. Moreover, insulins used (NPH, Ultralente and Toronto) presented pharmacokinetics different from analogs used today. One of these two studies showed an increase in glycemia of  $1.28 \pm 0.50$  mmol/L in 10-min (11), while our results showed a much lower rise in PG 10-min following treatment ( $0.52 \pm 0.47$  mmol/L).

Also, a “one-size fits all” approach to treat mild hypoglycemia might need to be re-assessed. In the present study, a lower glycemia at the time of treatment ( $<3.2$  mmol/L) and a higher proportion of basal insulin were associated with a slower rise in PG suggesting higher needs in these conditions. It has been suggested that a body-weight dependent hypoglycemia treatment (0.3g of glucose/kg of body weight) could be more effective in adults with T1D (14). We found no association between body-weight with time for recovery following treatment, yet this strategy should be further investigated in a larger sample. Another option would be to adapt the treatment to the glucose level. We found a similar threshold as previously reported for a better efficacy of current hypoglycemia treatment if PG was  $>3.2$  mmol/L at the time of treatment (15). Importantly, with current guidelines, we observed no hyperglycemic rebound. Potential new strategies should aim to treat hypoglycemia faster but not at the expense of significant hyperglycemia.

Research is needed to identify more effective and individualized hypoglycemia treatment strategies. This study remains a secondary analysis conducted with a small sample size. The design of studies also aimed for treatment below 4.0 mmol/L but mean glucose value at the time of hypoglycemia treatment in the present analysis ( $3.06 \pm 0.39$  mmol/L) is similar to blood glucose level that were previously reported in outpatient studies (7, 14, 15). In further studies, additional factors that could potentially impact treatment effectiveness, including treatment modality (e.g. CSII vs. multiple injections) as well as

amount and type of carbohydrates, hypoglycemia frequency, gastroparesis, alcohol intake and impact of physical activity practices need to be investigated.

## **CONCLUSIONS**

In adult and adolescent participants with T1D treated by CSII, 16-21g of glucose was ineffective to treat a majority of the hypoglycemia episodes within 15 minutes. Factors affecting treatment effectiveness and other treatment strategies such as tailored treatment recommendations need to be investigated.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We are grateful to all participants from the studies that were included in this secondary analysis. The J-A DeSève Foundation to RRL supported this work. VG is a research scholar of FRQS (*Fonds de Recherche du Québec en Santé*). MRS was supported by a postdoctoral fellowship from the *Fonds de Recherche du Québec Nature et Technologies (FRQNT)*

## **AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT**

RRL has received consultant/speaker honorariums and/or his institution received grants from Astra-Zeneca, Becton Dickinson, Boehringer, Eli Lilly, Janssen, Insulet, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda and Valeant. AH has received consultant fees and grants from Medtronic, Eli Lilly, and AgaMatrix. No other competing financial interests were reported.



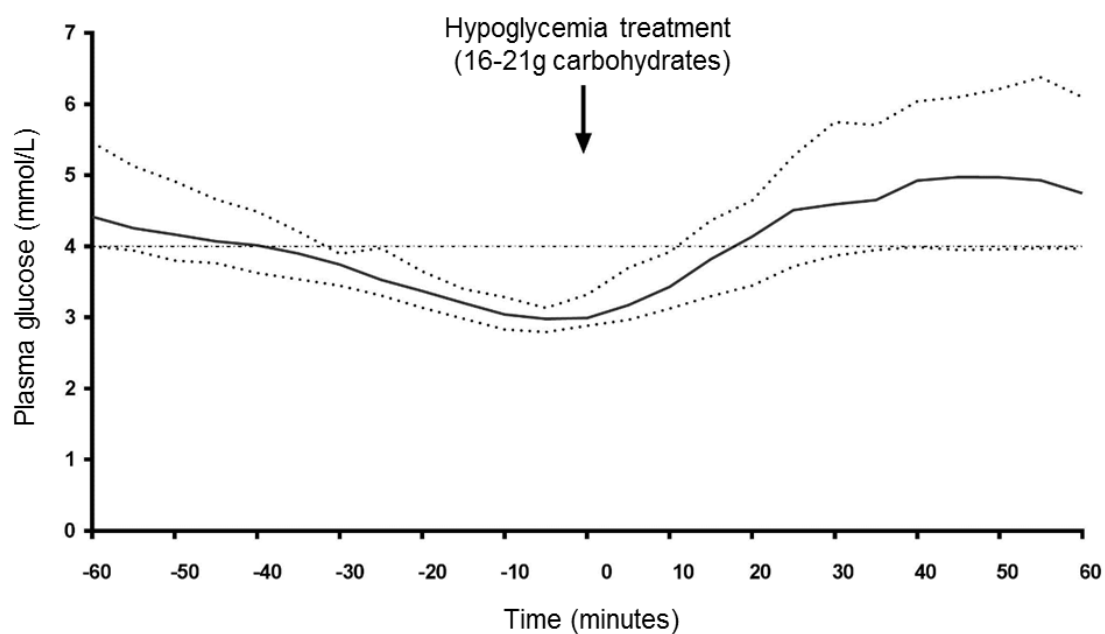
## REFERENCES

1. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005, 353(25):2643-2653.
2. Association CD: Clinical Practices Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2013, 37.
3. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H: Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31(11):2108-2109.
4. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016, 39(Suppl. 1):S72–S80.
5. Banck-Petersen P, Larsen T, 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.
6. Sally A Vindedziz BM, Jill L Sherriff, 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):271-274.
7. Savard V, Gingras V, Leroux C, Bertrand A, Desjardins K, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R: Treatment of Hypoglycemia in Adult Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Can J Diabetes* 2016, 40(4):318-323.
8. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V, Cheng P, Millette M, Boulet B, Rabasa-Lhoret R: 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.
9. 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* 2015.
10. 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.
11. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, Bornet FR, Tchobroutsky G: 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):589-593.
12. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM: Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984, 252(24):3378-3381.

13. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995, 47(6):1703-1720.
14. McTavish L, Krebs JD, Weatherall M, Wiltshire E: Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2015, 32(9):1143-1148.
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):830-833.

**Table 1.** Participants' characteristics

<b>Characteristics</b>	<b>Patients with <math>\geq</math>hypo episode (n=27) Median <math>\pm</math> SD</b>	<b>All patients from initial studies (n=57) Median <math>\pm</math> SD</b>
<b>Sex (n), Male</b>	18	31
<b>Female</b>	9	26
<b>Age (years)</b>	41.1 $\pm$ 16.1	40.8 $\pm$ 17.6
<b>Body weight (kg)</b>	74.6 $\pm$ 18.5	71.9 $\pm$ 16.0
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.4 $\pm$ 4.8	25.2 $\pm$ 4.4
<b>Diabetes duration (years)</b>	23.1 $\pm$ 12.7	22.4 $\pm$ 14.1
<b>Glycated hemoglobin (%)</b>	7.8 $\pm$ 0.9	7.7 $\pm$ 0.9
<b>(mmol/mol)</b>	62	61
<b>Total daily insulin dose (U/kg/day)</b>	0.63 $\pm$ 0.14	0.63 $\pm$ 0.17
<b>Proportion of total daily basal dose of insulin, % of total daily dose</b>	45.0 $\pm$ 11.0	46.6 $\pm$ 12.5



**Figure 1.** Plasma glucose before the hypoglycemia treatment and 60 minutes post-treatment (median and IQR)

## APPENDIX A – Study descriptions

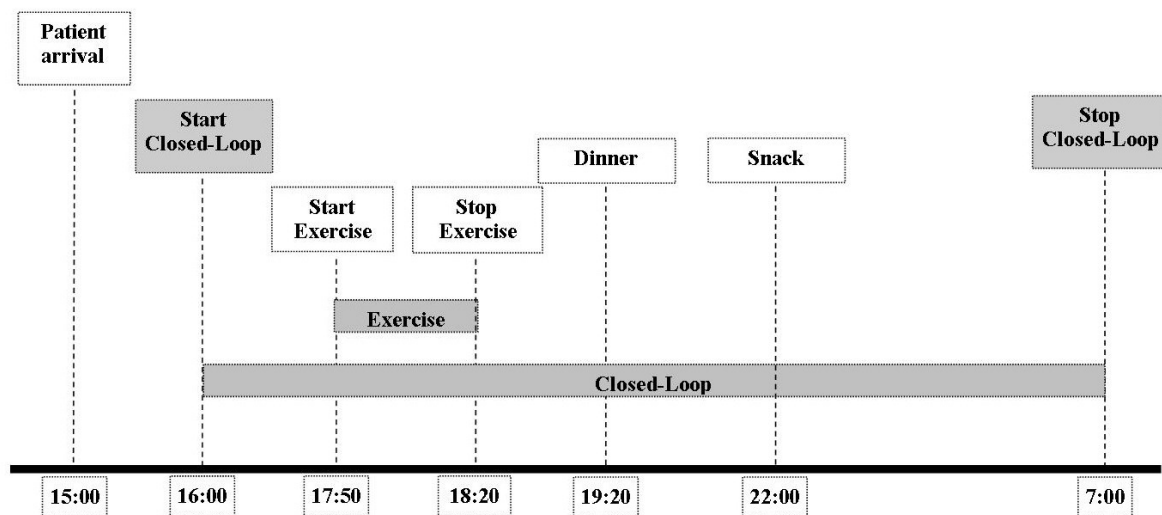
Study 1 - NCT01297946

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

Objective: To determine whether dual-hormone closed-loop delivery, compared with conventional insulin pump therapy, can improve glycemic control and reduce the risk of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes.

Study design: A randomized crossover trial comparing standard insulin-pump therapy with dual-hormone, closed-loop delivery (n=15). Each 15-hour visit (from 1600 to 0700) included an evening exercise session, followed by a medium-sized meal, a bedtime snack and an overnight stay.



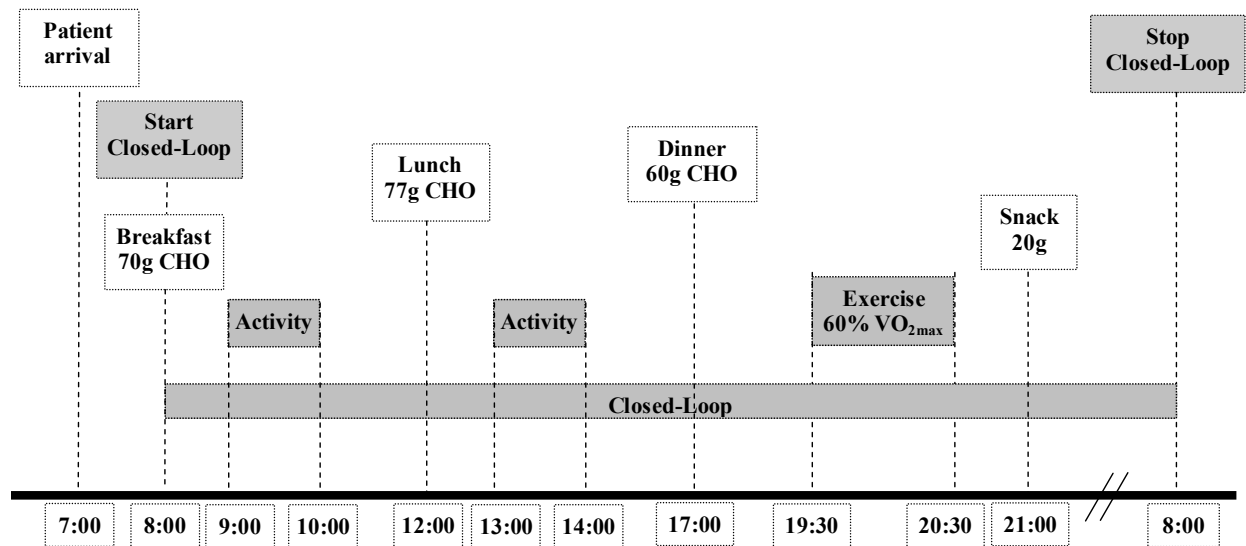
Study 2 - NCT01754337

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.

Objective: To delineate the benefits of glucagon in the artificial pancreas by comparing dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes.

Study design: A randomised crossover trial of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy (continuous subcutaneous insulin infusion) (n=30). Each 24-hour visit (from 0800 to 0800) included 3 standardized meals, two daytime light activity sessions, one evening exercise session and one late-evening snack.



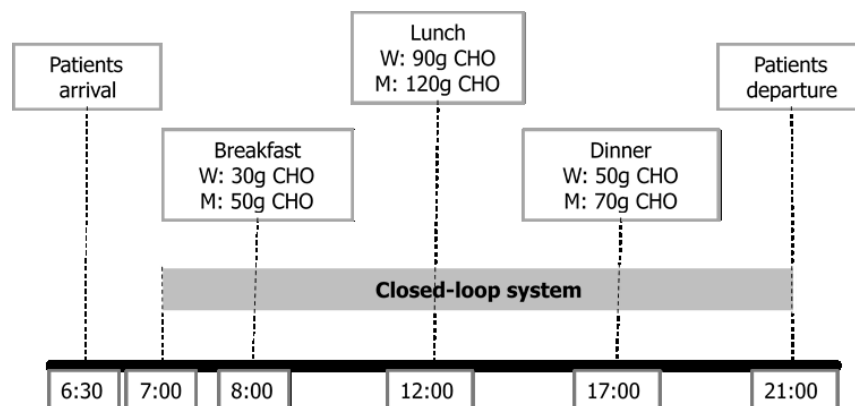
### Study 3 – NCT01930097

Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate counting burden in type 1 diabetes: randomized crossover trial

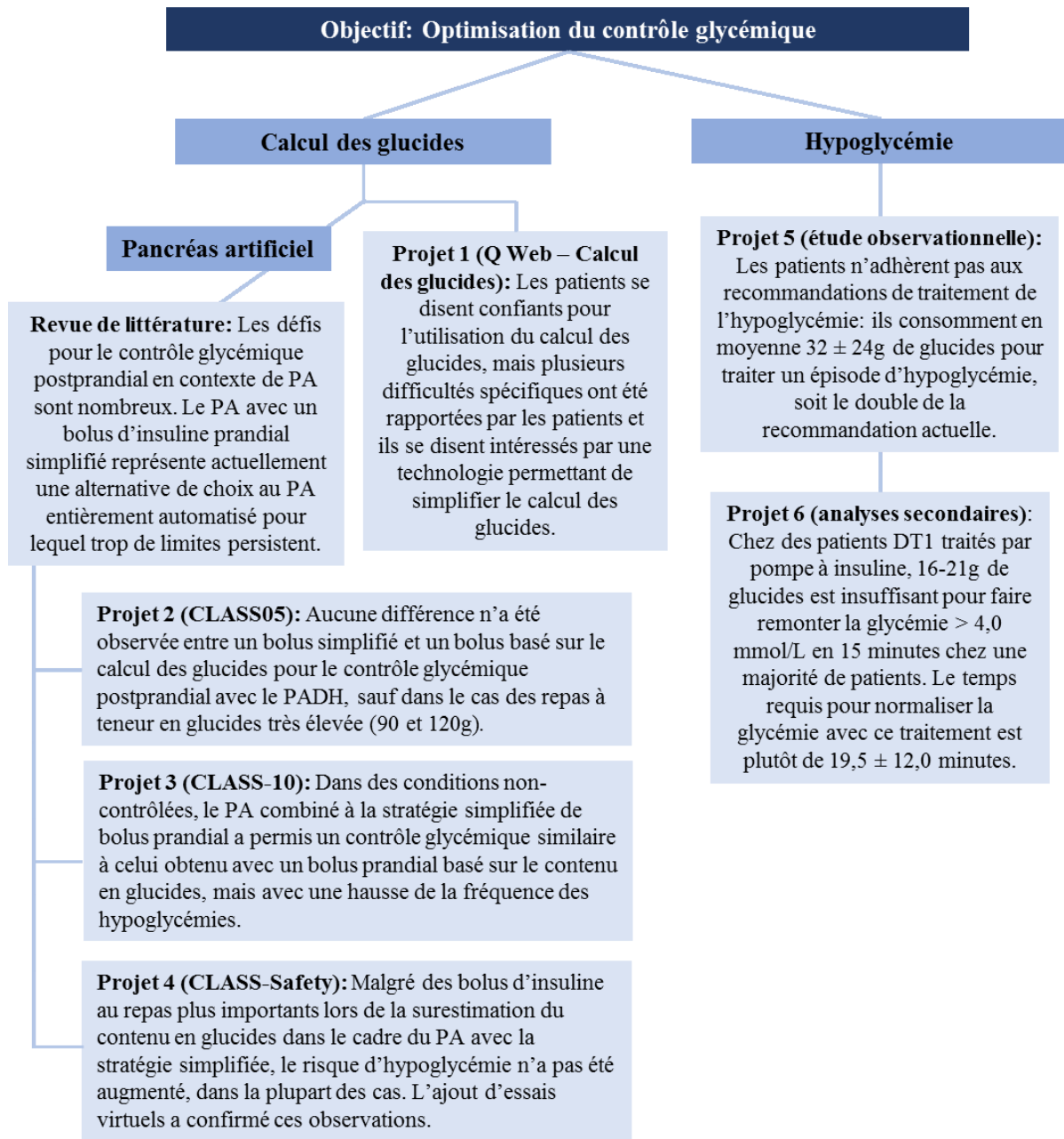
Diabetes Metab. 2016; 42(1):47-54.

Objective: To compare 1) the artificial pancreas accompanied with a novel partial bolus strategy that is based on qualitative meal size assessment taking into account individualized insulin-to-carbohydrate ratios (artificial pancreas alleviating carbohydrate counting), 2) the artificial pancreas accompanied with carbohydrate-matching boluses (artificial pancreas with carbohydrate counting), and 3) conventional pump therapy accompanied with carbohydrate-matching boluses.

Study design: Open-label, randomized, three-way, cross-over study comparing the efficacy of an artificial pancreas that alleviates carbohydrate counting, an artificial pancreas accompanied with carbohydrate counting, and conventional pump therapy in regulating glucose levels in adults with type 1 diabetes (n=12). Each 14-hour visit (from 0700 to 2100) included 3 standardized meals and no physical activity.



## 5.8 Sommaire des résultats



**Figure 22.** Sommaire des résultats des études et des manuscrits inclus dans cette thèse de doctorat



## 5.9 Contributions des auteurs

**Article 1 :** L'étude a été conçue par VG et RRL. AF et VG ont réalisé l'acquisition des données ainsi que l'analyse. RRL, ARF, KD et ASB ont contribué à l'analyse critique des données et ML a contribué à l'analyse statistique. AF a rédigé le manuscrit sous la supervision de VG et tous les auteurs l'ont révisé.

**Article 2 :** VG et RRL ont réalisé le plan de revue de littérature. VG a écrit le manuscrit. NT a contribué à l'extraction des données et à l'écriture du manuscrit. ARF a extrait une partie des données et révisé le manuscrit. LL et RRL ont révisé le manuscrit.

**Article 3 :** VG a réalisé l'étude et écrit le manuscrit. L'algorithme a été conçu par AH. VG, AH et VM ont réalisé l'analyse des données et ML a réalisé les analyses statistiques. AH et RRL ont supervisé l'étude qui a été conçue par AH, RRL et LL. Tous les auteurs ont révisé le manuscrit.

**Article 4 :** AH, RRL et LL ont conçu l'étude. L'algorithme a été conçu par AH. VG a réalisé l'étude, analysé les résultats et écrit le manuscrit. ML a réalisé les analyses statistiques. VM, AH et RRL ont supervisé l'étude. Tous les auteurs ont révisé le manuscrit.

**Article 5 :** VG a réalisé le volet clinique de l'étude en collaboration avec CC et VM. MRF a réalisé le volet simulation de l'étude. L'étude a été conçue par VG, VM et RRL. VM, RRL et LL ont supervisé l'étude. VG et MRF ont co-rédigé le manuscrit et tous les auteurs l'ont révisé.

**Article 6 :** VG, VS, CL and RRL ont conçu le plan d'analyses des données. VG a réalisé les analyses. VG et VS ont interprété les données et co-rédigé le manuscrit. RRL, CL, AB, KD et HM ont contribué à l'acquisition des données et ont révisé le manuscrit.

**Article 7 :** VG, KD et RRL ont conçu le plan d'analyses des données. VG et KD ont réalisé l'analyse des données. VS et VM ont participé à la collecte des données et ont révisé le manuscrit. MRS a réalisé l'interpolation des données et une partie de l'analyse statistique. Le manuscrit a été écrit par VG et révisé par tous les auteurs.

## Chapitre 6 Discussion

Au cours des dernières décennies, des avancées importantes ont été faites dans le traitement du DT1 avec, notamment, la démonstration de bénéfices substantiels associés à l'insulinothérapie intensive pour diminuer le risque de complications micro- et macrovasculaires, et l'avènement d'outils technologiques pour le traitement du diabète (pompe à insuline, systèmes de SCG, PA, etc.). Une part importante des patients atteints de DT1 continue toutefois de présenter un mauvais contrôle glycémique (taux d'HbA1c élevé) et une fréquence élevée d'épisodes d'hypoglycémie. Les patients doivent accomplir un nombre élevé de tâches quotidiennes associées à la prise en charge de leur traitement dont l'autosurveillance de leur glycémie, le calcul des doses d'insuline prandiale, la planification et l'ajustement des doses d'insuline en vue de la pratique d'activité physique, le traitement de l'hypoglycémie, etc. Ces tâches peuvent s'avérer complexes pour certains patients et représenter un fardeau quotidien entravant ainsi l'optimisation du contrôle glycémique.

L'objectif général de la présente thèse de doctorat était d'identifier des avenues pour l'optimisation du contrôle glycémique des patients atteints de DT1. Nous pensons qu'une simplification du contrôle glycémique prandial ainsi qu'un traitement efficace de l'hypoglycémie pourraient permettre d'améliorer le contrôle glycémique global en réduisant l'ampleur et l'étendue des fluctuations glycémiques.

Le calcul des glucides est une composante centrale de la thérapie nutritionnelle du DT1 associée à une amélioration de l'HbA1c (69, 72). Toutefois, nos résultats ont montré que les patients rapportaient plusieurs difficultés associées au calcul des glucides et n'utilisaient que très peu les outils technologiques disponibles pour faciliter cette tâche (Article 1). De plus le PA combiné à une stratégie simplifiée de bolus prandial basée sur une catégorisation du repas permettrait d'amenuiser la tâche du calcul des glucides tout en préservant un contrôle glycémique adéquat et sécuritaire (Articles 2 à 5).

Par ailleurs, l'optimisation du contrôle glycémique est essentielle, mais l'équilibre entre une HbA1c plus faible et le risque accru d'hypoglycémie est précaire. Nos résultats ont montré que la fréquence d'hypoglycémies est élevée et qu'une majorité de patients atteints de DT1 n'adhère pas aux recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie (Article 6), ce qui pourrait en partie s'expliquer par le manque d'efficacité de cette recommandation chez un large sous-groupe de patients (Article 7).

Les résultats des études de cette thèse seront discutés sous trois thèmes principaux, soit le calcul des glucides, le PA et la simplification du bolus d'insuline prandial, et le traitement de l'hypoglycémie. Suivront les forces et les limites des études ainsi que les perspectives.

## **6.1 Calcul des glucides**

Le calcul des glucides pour la détermination du bolus d'insuline prandial constitue une part importante de l'enseignement aux patients atteints de DT1. L'utilisation de cette technique permet une flexibilité plus grande au niveau de la prise alimentaire (69, 70) et a été associée à une amélioration de la qualité de vie (69) et du contrôle glycémique comparativement aux méthodes antérieures de calcul de la dose d'insuline prandiale (doses fixes, système d'échange, etc.) (69, 72). Néanmoins, les évidences quant à l'utilisation quotidienne et à long terme de cette technique ainsi que de son applicabilité ne sont pas aussi claires.

Les études ayant évalué la faisabilité de l'enseignement du calcul des glucides ont majoritairement examiné les connaissances théoriques des patients immédiatement après son enseignement. Cependant, une étude observationnelle réalisée à l'IRCM a plutôt examiné dans un contexte non contrôlé la précision du calcul des glucides et les résultats de cette étude ont montré une erreur moyenne de 20 % dans l'estimation du contenu en glucides des repas (6). Cette étude n'a pas examiné spécifiquement le niveau de connaissances des patients et dans ces conditions, il est difficile de dissocier si le manque de précision découle d'un manque de connaissances ou de l'application sous-optimale de ces dernières. De plus, un faible niveau de précision était associé à un contrôle glycémique sous-optimal, soulignant l'importance du calcul précis des glucides (6). D'un autre côté, il

a été démontré que le programme DAFNE, axé notamment sur le calcul des glucides, améliorait l'HbA1c après 6 mois de 1,0 % et qu'un an post-enseignement, l'HbA1c demeurait significativement abaissée comparativement à la valeur de départ, mais l'HbA1c moyenne était remontée de 0,5 % (69). Quatre ans suivant le programme DAFNE, les bénéfices relatifs à l'amélioration du contrôle glycémique étaient à nouveau amoindris (HbA1c 0,36 % plus basse que la valeur pré intervention) (75). Cette étude n'a également pas permis d'établir si le niveau de connaissances s'était atténué ou si les patients avaient réduit leur utilisation de ces connaissances. Néanmoins, ces deux études ont permis d'identifier clairement la nécessité de réviser le calcul des glucides sur une base régulière, de renforcer son utilisation assidue ou encore de trouver une méthode permettant de simplifier ou d'atténuer le degré de précision requis avec le calcul des glucides.

Nous avons donc décidé de bâtir un questionnaire Web dans l'optique de mieux comprendre les facteurs pouvant influencer l'utilisation du calcul des glucides (Article 1). Nous souhaitions comprendre qu'elles étaient les perceptions des patients à l'égard du calcul des glucides, qui étaient les patients qui en avaient une perception défavorable et quelles situations étaient les plus problématiques pour un calcul des glucides précis. Nous souhaitions également sonder les patients quant à leur utilisation d'outils technologiques et leurs attentes envers ces outils.

Les résultats de notre questionnaire en ligne ont montré qu'une majorité des participants (91 %) affirme que le calcul des glucides est important pour favoriser le contrôle de leur glycémie. Plus des trois quart (77 %) affirment être confiants lorsqu'ils appliquent le calcul des glucides et un peu moins de la moitié (43 %) trouvent le calcul modérément à très difficile. Ce résultat quant au niveau global de difficulté perçue allait à l'encontre de notre hypothèse et contrastait avec le faible niveau de précision observé dans l'étude de Brazeau et coll. En effet, il y a lieu de se demander pourquoi le calcul des glucides est erroné de 20 % en moyenne si les patients ne le trouvent pas difficile. Plusieurs raisons sont envisageables: les patients sont possiblement inconscients de leurs erreurs de calcul ou peut-être qu'ils n'appliquent pas leurs connaissances assidument.

Malgré le faible niveau global de difficulté perçu par les patients, une majorité d'entre eux ont rapporté les difficultés suivantes : 1) avoir l'impression que leurs glycémies fluctuaient malgré le calcul des glucides, 2) trouver que le calcul des glucides compliquait la gestion de leur diabète, 3) estimer la quantité des glucides avant le début d'un repas et 4) trouver difficile de donner la bonne dose d'insuline avec certains types de repas (ex. riches en gras ou en protéines). La première difficulté rapportée, soit que les patients ont l'impression que leurs glycémies fluctuent malgré le calcul des glucides, est très intéressante et pourrait suggérer, d'une part, que les patients font beaucoup d'erreurs de calcul des glucides sans le savoir ou, d'autre part, que même avec un calcul des glucides précis, les multiples facteurs qui peuvent également agir sur la glycémie postprandiale (ex. activité physique, stress, sensibilité à l'insuline, effet du type de glucides ou des autres macronutriments, etc.) nuisent à l'administration d'une dose d'insuline prandiale appropriée sur une base quotidienne. Dans les deux cas, le PA pourrait être un outil très utile pour simplifier la gestion des fluctuations glycémiques postprandiales. L'identification de ces difficultés spécifiques est également importante compte tenu que dans la plupart des cas, des stratégies peuvent être enseignées aux patients pour les aider à mieux gérer leur dose d'insuline prandiale. Par exemple, dans le cas des repas riches en gras ou en protéines, les utilisateurs de pompe à insuline peuvent utiliser les fonctions avancées de leur pompe pour administrer un bolus réparti sur une période de temps plutôt qu'injectée d'un coup (bolus carré ou duo) et les patients sous injections multiples peuvent diviser leur dose d'insuline du repas en deux injections (ex : la moitié de la dose avant le repas et l'autre moitié une heure après le début du repas).

Par ailleurs, certains facteurs ont été associés à un niveau de confiance plus faible dans l'application du calcul des glucides tels qu'un niveau d'éducation plus faible et la dépression (antérieure ou actuelle). L'association avec le niveau d'éducation pourrait refléter l'impact des niveaux de littératie et de numératie (224), deux concepts très importants dans l'autogestion du diabète (224, 225). Il est important de ne pas sous-estimer les connaissances mathématiques requises pour effectuer un calcul des glucides précis. En effet, au-delà de connaître les sources de glucides et de savoir retrouver le contenu en glucides, il faut être en mesure d'additionner et, parfois, d'effectuer des calculs de

proportionnalité (règles de trois). Une fois le contenu en glucides calculé, il faut ensuite calculer le bolus prandial selon ce contenu en glucides, mais également en tenant compte de la glycémie actuelle (correction positive ou négative en présence d'hyper ou d'hypoglycémie respectivement). Il importe donc de valider auprès des patients ces aptitudes. Les données de l'Institut de la Statistique du Québec de 2015 montrent qu'une proportion importante de Québécois présente de faibles scores de littératie et de numératie (226). Ce rapport indiquait qu'environ un Québécois sur cinq âgé entre 16 et 65 ans se situe dans les niveaux les plus faibles de scores de littératie et de numératie et qu'ils auraient des capacités très limitées à traiter l'information écrite et l'information mathématique. Il est important d'identifier parmi les patients atteints de DT1 ceux ayant de faibles niveaux de littératie et de numératie afin d'utiliser des outils d'enseignement adaptés tels que des modèles d'aliments, des codes de couleurs ou des assiettes imagées (224) ou même de choisir d'autres avenues thérapeutiques dans certains cas. Par ailleurs, les problèmes associés à la santé mentale et à la dépression sont fréquents chez la population atteinte de DT1 (227) et nos résultats suggèrent qu'une attention particulière devrait être portée à ces patients lors des enseignements pour le calcul des glucides et, possiblement que cette observation s'applique plus largement à l'enseignement en général.

L'utilisation de certains outils technologiques pourrait permettre d'amenuiser les tâches associées au calcul de la dose d'insuline prandiale dont le calcul des glucides, mais l'intérêt des patients demeurerait méconnu. Nos résultats ont montré que les patients utilisaient relativement peu les outils technologiques actuels. Neuf pourcent des patients utilisent sur une base régulière les applications Web ou sur téléphones intelligents pour le calcul des glucides et 26 % des participants rapportaient utiliser le système de SCG sur une base régulière, ce qui est plus élevé que la valeur rapportée dans d'autres études et qui avoisine généralement le 10 % (56, 228). Les patients traités par pompe à insuline, pour leur part, utilisent majoritairement (82 %) la fonction de calcul de bolus prandial de leur pompe et une plus grande proportion de ces patients utilise le système de SCG comparativement aux patients avec multiples injections. Finalement, les patients ont essentiellement des attentes positives vis-à-vis des nouveaux outils technologiques pour faciliter le calcul des glucides, avec une proportion de 62 % des patients qui rapporte être intéressée par un type de pompe

qui ne requiert pas un calcul des glucides précis. En attendant de tels systèmes, il semble évident que les patients ont besoin de stratégies pour pallier les difficultés fréquemment rencontrées. Par exemple, l'étalement de la dose d'insuline pour les repas riches en lipides et en protéines pourrait améliorer considérablement l'excursion glycémique postprandiale, mais la stratégie optimale demeure imprécise (229, 230).

Ces résultats quant à l'intérêt des patients sont encourageants, mais ne sont pas gage d'utilisation future. En effet, malgré des bénéfices majeurs étant associés à leur utilisation, les outils technologiques actuels pour la gestion du diabète sont utilisés par moins de la moitié des patients. La pompe à insuline est utilisée par 40-45 % des adultes (231, 232) et environ 60 % des enfants aux États-Unis (57) tandis qu'environ 10 % des patients utilisent le système de SCG régulièrement (56, 228). L'accessibilité et l'acceptabilité des outils devront donc être évaluées.

En résumé, le calcul des glucides est associé à plusieurs défis quotidiens et l'utilisation du PA offre certainement des perspectives très intéressantes pour amenuiser, ou même éliminer, la nécessité du calcul des glucides. Ce bénéfice devra toutefois être atteint sans dégradation du contrôle glycémique postprandial.

## **6.2 PA et simplification du bolus prandial**

Le PA a pour objectif d'améliorer le contrôle glycémique (réduire les hypoglycémies et les hyperglycémies) tout en atténuant les tâches quotidiennes impliquées dans la gestion du diabète (99). Le calcul des glucides représente l'une de ces tâches quotidiennes qui pourrait être simplifiée et éventuellement éliminée avec l'utilisation du PA. Actuellement, l'efficacité du PA comparativement à l'approche conventionnelle (pompe à insuline) pour réguler la glycémie a été démontrée dans diverses conditions, avec trois bénéfices principaux : amélioration du temps passé dans les cibles glycémiques, réduction du temps passé en hypoglycémie et amélioration particulière du contrôle glycémique nocturne (7, 99, 161).

L'optimisation du contrôle glycémique postprandial demeure un défi de taille dans le contexte de PA. Actuellement, la plupart des systèmes sont hybrides, c'est-à-dire qu'un bolus de repas basé sur le contenu en glucides est administré manuellement. Malgré l'amélioration globale du contrôle glycémique avec cette stratégie, le pourcentage de temps dans les cibles glycémiques demeure autour de 75 % et le temps passé hors cibles est principalement attribuable à l'excursion glycémique postprandiale (99). De plus, une des limites de cette approche est la nécessité d'un calcul des glucides précis, ce qui ne contribue pas à l'objectif d'atténuer les tâches quotidiennes du traitement du DT1. D'un autre côté, les limites des systèmes de PA entièrement automatisés (sans bolus ou annonce de repas) sont simplement trop importantes à l'heure actuelle pour permettre un contrôle glycémique postprandial adéquat (ex. pharmacocinétique de l'insuline analogue, délai entre les glycémies plasmatiques et celles détectées par le système de SCG, etc.) (148, 149). Le bolus prandial d'insuline simplifié représente donc actuellement une alternative de choix; un compromis entre un bolus manuel d'insuline et une simplification du calcul des glucides.

Notre équipe de recherche avait démontré qu'un bolus basé sur le poids corporel ne permettait pas un contrôle glycémique adéquat suite à un petit déjeuner standardisé comparativement à un bolus basé sur le contenu en glucides. Des analyses secondaires nous avaient permis d'observer que la différence d'excursion glycémique entre le bolus complet (calcul des glucides) et le bolus partiel (poids corporel) était fortement et proportionnellement corrélée au ratio insuline/glucides des patients, ce qui suggère qu'un bolus simplifié devrait tenir compte du ratio insuline/glucides individuel plutôt que du poids corporel.

D'un point de vue clinique, il est cohérent de croire que cette approche sera plus efficace. Le poids corporel est un indicateur de la sensibilité à l'insuline, mais il est moins précis, par exemple, que la répartition du tissu adipeux (233), et certains patients avec un surplus de poids préservent tout de même une sensibilité à l'insuline normale (234). La sensibilité à l'insuline peut aussi varier au cours d'une même journée avec plus de résistance à l'action de l'insuline le matin (235). Le ratio insuline/glucides quant à lui est individualisé et calculé



selon la dose totale d'insuline journalière (500/dose totale), puis optimisé cliniquement, ce qui nous indique la quantité de glucides couverts par une unité d'insuline (45). Ce ratio représente donc un reflet de l'utilisation journalière d'insuline et reflètera indirectement la sensibilité à l'insuline du patient. Par ailleurs, l'utilisation du ratio insuline/glucides présente plusieurs avantages. Le bolus peut varier à différents moments de la journée ou différentes périodes (ex. cycle menstruel chez les femmes) et s'adapter à la variation intra-jour de la sensibilité à l'insuline typiquement observée chez les patients atteints de DT1 (236). De plus, l'utilisation en continu du système de PA permettra d'optimiser le ratio insuline/glucides des patients en temps réel. Une approche similaire a été utilisée par Russell et coll. où le patient doit sélectionner le type de repas (petit déjeuner, repas du midi ou du soir) puis sa grosseur (usuel, plus gros qu'usuel, moins gros qu'usuel ou une petite collation) (125). L'approche développée par ce groupe présente l'avantage de s'ajuster selon les doses d'insuline requises précédemment pour des repas similaires (154). Cette approche est également davantage personnalisée et son utilisation dans les études automatisées de PA ont montré des bénéfices importants pour le contrôle glycémique (125).

Les études CLASS05 et CLASS10 (Articles 3 et 4) ont montré qu'une stratégie de bolus d'insuline prandial simplifié tenant compte du ratio insuline/glucides était effectivement une stratégie prometteuse pour atténuer la tâche du calcul des glucides sans que cela n'occasionne une dégradation du contrôle glycémique. Plutôt que d'effectuer un calcul des glucides précis, le patient doit plutôt sélectionner une catégorie de repas, et le bolus est administré automatiquement en multipliant le ratio insuline/glucides par un facteur fixe de glucides. Dans l'étude CLASS05, cette stratégie s'est avérée efficace en contexte de PADH pour les repas à teneur faible et moyenne en glucides, mais elle n'était pas efficace lors des repas à teneur élevée en glucides. La stratégie à ce moment n'incluait que deux catégories de repas pour le calcul du bolus (régulier ou large), et les résultats indiquaient qu'une troisième catégorie serait requise pour couvrir les repas à teneur élevée en glucides, d'où l'ajout d'une troisième « très large ». Pour l'étude CLASS10, une catégorie additionnelle de collation (< 30 g) a été créée pour accommoder les pratiques usuelles des patients. Cette catégorie était facultative, c'est-à-dire que les patients décidaient s'ils administraient ou

non un bolus d'insuline avec leurs collations. Dans des conditions non contrôlées, le PASH et le PADH combinés à la stratégie simplifiée de bolus prandial ont permis un contrôle glycémique similaire à celui obtenu avec un bolus prandial basé sur le contenu en glucides, mais avec une hausse de la fréquence des hypoglycémies. Comparativement à l'algorithme utilisé dans CLASS05, l'agressivité de l'infusion d'insuline en phase postprandiale avait été augmentée dans l'optique de réduire l'excursion glycémique postprandiale, mais les données quant au nombre d'hypoglycémies démontrent que cette modification n'aurait pas dû avoir lieu ou aurait dû être accompagnée d'une augmentation d'infusion de glucagon dans le cadre du PADH. Néanmoins, cette étude nous a permis d'examiner la faisabilité de cette stratégie simplifiée dans un contexte ambulatoire. Avant le début de l'étude, la stratégie a été enseignée aux patients en se basant sur leur consommation usuelle de glucides et les patients sélectionnaient eux-mêmes la catégorie de repas lors de l'étude. Tous les patients ont été aptes à utiliser cette stratégie.

L'observation des données individuelles et du déroulement des interventions nous a permis d'identifier plusieurs situations problématiques où un enseignement auprès des patients sera nécessaire. Par exemple, certains patients sont intervenus manuellement dans les interventions de PA (bolus d'insuline en cas d'hyperglycémie et arrêt de la pompe à insuline lors de la pratique d'activité physique), ce qui n'est pas idéal et introduit un biais dans la performance de l'algorithme. De plus, le traitement de l'hypoglycémie dans le cadre du PADH devra être examiné. Si les patients surtraitent tel qu'observé dans l'étude CHANT-1 (Article 6), et que des mini-bolus de glucagon ont été administrés, une hyperglycémie substantielle pourrait en résulter. Dans l'étude CLASS10, nous avons décidé de ne pas demander aux patients de noter leur prise alimentaire au cours de la journée pour ne pas alourdir leur charge de travail durant le protocole et pour ne pas influencer leurs comportements usuels. Il aurait été intéressant par contre d'examiner la concordance entre les choix de catégories par les patients et le contenu réel en glucides de leurs repas. L'utilisation et la nécessité de la catégorie « collation » serait également à examiner dans de futures études ambulatoires. Des erreurs dans l'estimation de la grosseur de repas avec cette stratégie seront associées à des incréments de 30 g dans le calcul du

bolus prandial et il nous semblait essentiel de s'assurer qu'une surcatégorisation du bolus prandial ne serait pas associée à une hausse de la fréquence des hypoglycémies.

L'étude CLASS-Safety (Article 5) nous a permis d'examiner en conditions contrôlées l'impact d'une surcatégorisation du repas pour un repas à teneur régulière en glucides (45 g) et un repas à teneur élevée (75 g). Des essais virtuels *in silico* ont également été réalisés afin d'examiner les scénarios de sous-estimation et les erreurs de catégorisation pour un repas à teneur très élevée en glucides (105 g). Il est important de préciser que le niveau d'agressivité de l'algorithme pour l'infusion d'insuline postprandiale a été diminué comparativement à l'étude CLASS10. L'étude clinique nous a permis de montrer que le risque d'hypoglycémie était effectivement limité, dans la plupart des cas, dans des conditions de surestimation du bolus. L'ajout des essais virtuels a confirmé ces observations. Le risque d'hypoglycémie a été limité d'une part par une limite de sécurité intégrée dans l'algorithme pour le bolus prandial d'insuline (le bolus ne peut pas dépasser 21 % de la dose totale quotidienne d'insuline) et d'autre part par l'infusion de glucagon dans la phase postprandiale tardive. Considérant la tendance des patients à sous-estimer le contenu en glucides de leurs repas (6), il serait également intéressant d'examiner l'impact d'une sous-estimation à long terme sur la performance du PA.

Peu d'études s'étaient intéressées à l'impact des erreurs de calcul du bolus d'insuline prandial dans le contexte du PA. Chase et coll. avaient montré qu'avec le PASH dans le cadre d'un bolus augmenté de 30 %, le risque d'hypoglycémie n'était pas augmenté et l'hyperglycémie postprandiale était réduite (237). L'impact d'erreurs n'avait toutefois pas été examiné dans le cadre du PADH qui présente l'avantage de pouvoir réduire le risque d'hypoglycémie associé à une infusion trop importante d'insuline. D'autres enjeux de sécurité en contexte de PA devront également être examinés. Par exemple, une étude qualitative récente a montré qu'après avoir utilisé un système de PA, certains patients se disaient moins confiants vis-à-vis leurs habiletés personnelles pour la gestion de leur diabète (238). Des stratégies pour maintenir un niveau de connaissances adéquat pourraient s'avérer nécessaires.

En résumé, il est très important que la simplification de la dose d'insuline prandiale ne soit pas faite au détriment du contrôle glycémique postprandial ni à une augmentation de la fréquence des hypoglycémies. Actuellement, la stratégie de bolus simplifié que nous avons proposé semble prometteuse et sécuritaire pour atténuer la tâche du calcul des glucides sans dégradation du contrôle glycémique. Des études à long terme avec un système automatisé seront nécessaires pour valider son efficacité.

### **6.3 Traitement de l'hypoglycémie**

Chez les patients atteints du DT1, l'hypoglycémie est la principale barrière pour l'atteinte des cibles glycémiques et il s'agit d'une complication aiguë dont la fréquence demeure élevée. Un traitement inefficace de l'hypoglycémie pourrait mener, s'il est insuffisant, à la récurrence de l'hypoglycémie et donc à des symptômes inconfortables pour les patients. Inversement, s'il est trop important, le traitement de l'hypoglycémie pourrait occasionner une hyperglycémie prolongée. Dans les deux cas, un traitement inadéquat pourrait entraver l'optimisation du contrôle glycémique.

Pour traiter une hypoglycémie légère à modérée, les lignes directrices canadiennes recommandent un apport de 15 g de glucides sous forme de comprimés ou de solution de glucose ou de sucrose, puis un temps d'attente de 15 minutes («15 g – 15 minutes») avant de prendre une autre mesure de glycémie et de répéter le traitement au besoin (12). L'objectif de cette recommandation est de normaliser la glycémie le plus rapidement possible en minimisant le risque d'hyperglycémie subséquente. Par contre, l'adhésion à cette recommandation n'a été examinée qu'à l'aide de questionnaires rétrospectifs, sans description détaillée du traitement.

Nous avons réalisé des analyses secondaires de l'étude CHANT-1 (Article 6) dans le but de décrire de façon prospective le traitement nutritionnel de l'hypoglycémie chez les patients adultes atteints de DT1 et de comparer les caractéristiques des participants qui suivent les recommandations aux caractéristiques de ceux qui ne les suivent pas. Nous avons émis l'hypothèse qu'une proportion importante de patients surtrahaient leurs

hypoglycémies et que le surtraitement serait associé à un profil cardiométabolique défavorable.

La première observation qui découle de nos analyses est que l'hypoglycémie demeure très fréquente. Sur une période de 48 heures, 78 % des patients ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie. Cette fréquence élevée souligne d'abord l'importance de développer des stratégies préventives efficaces. Cette fréquence élevée d'hypoglycémies renforce également la nécessité d'examiner la composition de ce traitement et d'examiner si une prise alimentaire excessive associée au traitement de l'hypoglycémie peut contribuer à un profil cardiométabolique défavorable.

Ensuite, nos résultats confirment la première partie de notre hypothèse, soit qu'une majorité des patients n'adhère pas à la recommandation pour le traitement de l'hypoglycémie. La majorité des patients (73 %) surcorrigent (> 20 g de glucides) leurs épisodes d'hypoglycémie avec un apport moyen en glucides lors de la correction de  $32 \pm 24$  g de glucides (médiane 24 g; écart interquartile [20 – 37] g). Les autres études examinant l'adhésion à la recommandation pour le traitement de l'hypoglycémie avaient plutôt montré des proportions de patients qui surcorrigent de l'ordre de 21 à 38 % (9-11). Nos analyses ont montré que chaque traitement d'hypoglycémie contenait en moyenne  $188 \pm 147$  kcal, correspondant à près de 10 % de la consommation journalière en énergie. Malgré cette contribution importante du traitement de l'hypoglycémie à la consommation totale d'énergie, aucune association n'a été observée entre le fait de surcorriger et le poids corporel et les variables cardiométaboliques. Nous n'avons pas été en mesure d'examiner si les participants compensaient l'apport calorique du traitement de l'hypoglycémie au repas suivant ou au cours de la journée en diminuant les apports subséquents et il serait intéressant d'investiguer davantage les effets à long terme d'un surtraitement sur le statut pondéral. Il ne faut pas non plus négliger l'impact que peut avoir une surcorrection sur le risque subséquent d'hyperglycémie, ce qui aurait un impact négatif sur le contrôle glycémique global et serait aussi associé à une dysfonction endothéliale, une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation (213).

Nous n'avons pas pu examiner spécifiquement les raisons qui motivaient les patients à surcorriger leurs épisodes d'hypoglycémie, mais nos résultats ont montré que les patients qui surtrahaient étaient plus jeunes et ils avaient un score de peur de l'hypoglycémie plus élevé. L'association entre la peur de l'hypoglycémie et la surcorrection n'est pas surprenante et avait été rapportée précédemment (197). Plusieurs autres raisons pourraient expliquer la faible adhésion au traitement de l'hypoglycémie. Lawton et coll. ont montré qu'un manque de connaissances relativement aux recommandations de traitement était associé à une surcorrection, tout comme la panique, la désorientation, et la sensation de faim intense (212), ces derniers éléments pouvant toutefois être plus difficiles à contrôler malgré le rappel des consignes.

Il est important que les professionnels de la santé soient au courant des divers facteurs qui peuvent être associés à un surtraitement de l'hypoglycémie afin de mieux outiller leurs patients. La proportion des patients qui discutent avec un professionnel de la santé de la fréquence et du traitement des hypoglycémies lors de leur visite médicale est faible (15 %) (8) et les professionnels de la santé pourraient donc sous-estimer cette problématique.

D'un autre côté, ces résultats soulèvent la possibilité que les patients consomment davantage de glucides pour traiter une hypoglycémie que la quantité recommandée parce que, par expérience, ce soit cette quantité qui fonctionne pour soulager leurs symptômes et faire remonter leur glycémie dans des délais raisonnables. L'approche de traitement actuellement recommandée est une approche unique découlant de deux études menées avant l'intensification du traitement de l'insulinothérapie secondaire aux données du DCCT et avec des insulines (NPH, Ultralente et Toronto) ayant une pharmacocinétique très différente des analogues lents et rapides actuellement utilisés. Par conséquent, nous avons émis l'hypothèse que les recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie ne sont peut-être pas adaptées aux traitements actuels.

Nous avons donc examiné l'efficacité du traitement en conditions contrôlées dans les interventions contrôles (traitement usuel par pompe à insuline) de trois études de PA (Article 7). Dans cette étude, un traitement standardisé (15-21 g de glucose) et supervisé de l'hypoglycémie était administré lorsque la glycémie était inférieure à 3,3 mmol/L avec

symptômes ou inférieure à 3,0 mmol/L sans symptôme. Selon le protocole des études, un second traitement était donné lorsqu'après 15 minutes, la glycémie demeurait sous le seuil de 3,5 mmol/L.

Nous avons recensé un total de 57 épisodes d'hypoglycémie, dont 9 (16 %) ont nécessité un second traitement. Pour les 48 épisodes restants, le temps moyen pour que la glycémie remonte > 4,0 mmol/L était de  $19,5 \pm 12$  minutes, avec une remontée moyenne de  $0,85 \pm 0,66$  mmol en 15 minutes. Au total, 18 (38 %) épisodes étaient résolus (glycémie > 4,0 mmol/L) après 15 minutes, 28 (58 %) après 20 minutes et 32 (67 %) après 30 minutes. La remontée moyenne de la glycémie dans la présente étude est très différente de celle observée dans une des études sur laquelle sont basées les recommandations. Cette étude avait montré une augmentation moyenne de la glycémie suite à l'ingestion de 15g de glucose de  $1,28 \pm 0,50$  mmol/L en 10 minutes (210) tandis que nos résultats ont montré une augmentation moyenne de la glycémie suite à l'ingestion de 15-21 g de glucose de  $0,52 \pm 0,47$  mmol/L en 10 minutes. L'évolution du profil pharmacocinétique des insulines analogues pourrait contribuer à expliquer cette disparité.

Une valeur de glycémie au moment du traitement < 3,2 mmol/L était associée à une remontée plus lente de la glycémie ( $p < 0,001$ ), tout comme une plus grande proportion d'insuline journalière totale provenant des doses basales (ratio total basal/total journalier d'insuline) ( $p = 0,03$ ). Lorsque l'on ne considère que les glycémies traitées à une valeur  $\geq 3,2$  mmol/L ( $n = 16$ ), c'est plutôt 75 % des épisodes qui étaient résolus après 15 minutes et 81 % après 20 minutes. Contrairement à notre hypothèse, aucune association n'a été observée entre le surtraitement de l'hypoglycémie et le poids corporel, l'HbA1c, l'âge, la durée du diabète, les doses totales d'insuline journalières et le fait d'avoir pratiqué de l'activité physique ou consommé un repas dans les trois heures précédant l'hypoglycémie.

Ces résultats suggèrent que les recommandations actuelles pour le traitement de l'hypoglycémie sont inefficaces chez une grande proportion de patients atteints de DT1 traités par pompe à insuline. Une étude prospective chez 34 sujets avec DT1 adultes a

rapporté qu'un apport en glucides basé sur le poids corporel (0,3 g de glucides/kg) était plus efficace pour traiter l'hypoglycémie que la recommandation de 15 g de glucides (219). Malgré que nous n'ayons pas observé d'association entre le poids corporel et l'efficacité du traitement, contrairement à notre hypothèse, une telle stratégie serait tout de même intéressante à explorer.

En résumé, alors que les hypoglycémies sont quotidiennes pour la plupart des patients et associées à des conséquences majeures, la règle de traitement «15 g - 15 min» a été établie dans un contexte d'insulinothérapie très différente de l'approche actuelle, elle n'est pas suivie par la majorité des patients et des données récentes suggèrent qu'il faudrait plus de 15 g, sans toutefois que cette approche ait été validée.

## **6.4 Forces et limites des études**

Dans le projet de Questionnaire Web - Calcul des glucides (Article 1), nous avons choisi d'utiliser un questionnaire en ligne comme outil de collecte de données dans le but de rejoindre un grand nombre de patients provenant de différents milieux géographiques et sociodémographiques. Cette stratégie nous a permis d'avoir un grand échantillon (n = 180) diversifié et représentatif de la population canadienne atteinte de DT1 au niveau de la modalité de traitement et des taux de complications associées au diabète. Par contre, les patients ayant répondu au sondage rapportaient des taux d'HbA1c plus faibles que ceux observés dans nos cohortes de patients et ils étaient considérablement plus éduqués que dans la population canadienne en général. Bien que nous n'ayons pas observé d'association entre l'HbA1c et le niveau de confiance ou de difficulté perçue, il demeure possible que d'autres difficultés soient présentes chez les patients présentant un moins bon contrôle glycémique et il aurait été intéressant d'examiner l'association avec d'autres marqueurs du contrôle glycémique dont la fréquence des hypoglycémies. Un niveau d'éducation plus élevé était associé à un plus haut niveau de confiance dans l'utilisation du calcul des glucides, donc puisque une proportion plus importante de notre échantillon avait complété des études graduées que dans la population canadienne, il se peut que le niveau global de confiance observé dans notre échantillon soit biaisé à la hausse. De plus, bien qu'un



questionnaire en ligne soit considéré comme une méthode efficace et peu coûteuse de sonder un groupe de patients, cette approche limite les participants dans le choix des réponses et limite la possibilité de rétroaction (239). Il serait maintenant intéressant de réaliser des groupes de discussion pour explorer plus en détails les difficultés spécifiques identifiées et les stratégies qui permettraient de remédier à ces difficultés. Une autre limite de l'utilisation du questionnaire Web est la possibilité d'un biais favorable pour l'intérêt envers les outils technologiques puisque notre questionnaire n'aura pas rejoint les patients qui ne sont pas capables d'utiliser un ordinateur ou Internet. Par ailleurs, seule la population avec DT1 a été incluse dans les analyses, mais certains patients avec DT2 sont également traités par insulinothérapie intensive et pratiquent le calcul des glucides. Ce sous-groupe de patients serait intéressant à inclure dans les prochaines études. Finalement, ce questionnaire n'a pas été validé. Il a été développé dans le but d'explorer certaines pratiques et attentes et il est basé sur l'expertise clinique des intervenants en DT1 de l'IRCM et sur les connaissances théoriques, puis testé chez un sous-groupe de patients, mais la reproductibilité n'a pas été évaluée.

L'article 2 est une revue de littérature narrative. Ce type de revue est davantage sujet à un biais de sélection subjective des études rapportées que dans une revue de littérature systématique (240). Par contre, les articles des différents groupes sont présentés, selon le niveau de pertinence, sans mettre l'accent sur les études de PA réalisées à l'IRCM. La plupart des études incluses dans cette revue de littérature ont été réalisées pour examiner la faisabilité des approches en conditions expérimentales contrôlées. Bien que certaines études aient été réalisées en conditions ambulatoires (125, 149, 241) ou avec un système automatisé (125), la durée des études demeure courte (étude la plus longue = 5 jours). Le niveau de preuve est donc plutôt faible et des études ambulatoires de plus longue durée incluant davantage de patients seront requises. Par ailleurs, ce type de revue nous a permis de discuter à la fois des études de PA qui tentent de simplifier la dose d'insuline prandiale, des défis associés et des nouvelles avenues prometteuses.

Une des limites des deux premières études de PA (CLASS05 et CLASS10 – Articles 3 et 4) est de ne pas avoir réalisé les interventions randomisées à l'aveugle. Cependant, réaliser

les interventions à l'aveugle pour les patients est irréaliste en contexte clinique en raison de la méthodologie de l'étude. En traitement conventionnel, nous demandons au patient de gérer ses débits de base d'insuline et ses bolus ainsi que de mesurer sa glycémie capillaire selon sa pratique usuelle. Il est toutefois possible que le fait d'être observés ait amené les patients à être davantage proactifs en traitement usuel qu'à l'ordinaire, ce qui aurait engendré un contrôle glycémique en traitement conventionnel meilleur qu'à l'habitude (effet Hawthorne). De plus, les études de PA ont été réalisées en contrôle manuel et non automatisé. Le système automatisé de PA n'était pas encore approuvé par Santé Canada au moment des études et le contrôle manuel permet de réaliser les études sans souci technique lié au système automatisé tel que des problèmes de communication entre les différentes composantes. L'utilisation de la stratégie dans un contexte automatisé sera testée dans les prochaines études. Finalement, compte tenu de la spécificité de chaque algorithme, les résultats obtenus dans le cadre de nos études de PA ne peuvent pas être extrapolés à d'autres systèmes de PA.

Pour l'étude CLASS05 (Article 3), il s'agissait de la première étude à comparer dans une étude randomisée le PADH avec une stratégie de bolus simplifié à un bolus complet basé sur le calcul des glucides et au traitement conventionnel, ce qui permet non seulement d'examiner la performance de cette stratégie, mais également de la comparer à un traitement usuel. Cette étude a été réalisée en conditions contrôlées à l'IRCM avec des repas standardisés et une administration du bolus par un intervenant, selon le contenu en glucides des repas. Puisque les patients peuvent faire des erreurs dans le calcul des glucides, il était ensuite important de valider la stratégie en contexte non contrôlé. Par ailleurs, des excursions glycémiques postprandiales plus importantes ont été observées dans le cadre des repas très riches en glucides (> 90 g), ce qui a résulté en l'addition d'une nouvelle catégorie de repas. Bien qu'un calcul des glucides précis ne soit pas requis avec cette stratégie, elle requiert tout de même un niveau de connaissances de base pour sélectionner la bonne catégorie de repas et son application en conditions non contrôlées visait à valider si les patients étaient en mesure d'utiliser cette stratégie efficacement.

L'étude CLASS10 (Article 4) est la première étude à avoir examiné une stratégie de bolus prandial simplifié en conditions non contrôlées ainsi qu'en contexte de PASH. Il s'agissait d'une étude pilote ayant pour objectif d'explorer la faisabilité, la performance et l'utilisation par les patients du système. Cette étude nous a permis de vérifier si les patients étaient aptes à utiliser la stratégie par eux-mêmes pour l'administration du bolus prandial une fois l'enseignement effectué. Par contre, les analyses statistiques présentées doivent être interprétées avec prudence en raison du faible nombre de participants. La puissance statistique pour l'issue primaire est insuffisante. Par ailleurs, des modifications avaient été apportées à l'algorithme pour cette étude en augmentant l'agressivité de l'infusion d'insuline en phase postprandiale, mais les données quant au nombre d'hypoglycémies démontrent que cette modification n'aurait pas dû avoir lieu ou aurait dû être accompagnée d'une augmentation d'infusion de glucagon. Aussi, la présence du membre du personnel durant les interventions avec le PA uniquement pourrait avoir amené les patients à modifier leurs comportements usuels, mais ces conditions étaient les mêmes pour toutes les interventions de PA donc ne devraient pas avoir affecté les comparaisons primaires.

L'étude CLASS-Safety (Article 5) a permis d'examiner l'efficacité et la sécurité du PA avec la stratégie simplifiée de bolus prandial dans le cas d'une mauvaise catégorisation du bolus de repas. Il s'agit de la première étude à examiner l'impact d'une sous-estimation ou d'une surestimation du bolus dans le cadre du PADH. Considérant les probabilités que les patients n'estiment pas adéquatement la quantité de glucides et se trompent de catégorie, il était essentiel de valider que le PA pouvait tout de même prévenir le risque d'hypoglycémie dans ces circonstances. L'étude clinique nous a permis de montrer que le risque d'hypoglycémie était effectivement limité dans ces conditions et l'ajout des essais virtuels a confirmé ces observations. Toutefois, l'étude n'a été réalisée que lors d'un seul repas, soit le petit déjeuner. Ce repas a été choisi pour que le patient soit à jeun et ainsi limiter l'effet de facteurs confondants. Le petit déjeuner est typiquement le repas le plus difficile à contrôler et la sécurité de la stratégie devra être validée dans des conditions non contrôlées incluant d'autres repas.

L'analyse du traitement de l'hypoglycémie dans l'étude CHANT-1 (Article 6) a permis de caractériser précisément la correction de l'hypoglycémie (contenu et type de glucides) telle

qu'effectuée par les patients dans des conditions de « vie réelle ». Les études avaient jusqu'à présent examiné l'adhésion au traitement à l'aide de questionnaires rétrospectifs, ce qui peut introduire un biais. Puisque le traitement de l'hypoglycémie n'était pas l'objectif primaire de l'étude CHANT-1, il est peu probable que les patients aient modifié cet aspect de leur comportement. Par contre, la population étudiée était plutôt homogène (niveau d'éducation supérieur et suivi médical régulier) et la taille de l'échantillon ainsi que la durée de collecte de données demeurent relativement faibles. Une étude de plus longue durée serait utile pour confirmer les données et valider les résultats dans d'autres sous-groupes de patients. Par ailleurs, plusieurs épisodes ont été traités à des valeurs de glycémie supérieures aux recommandations, mais ces épisodes ont été inclus dans les analyses puisque nous voulions examiner ce que font réellement les patients dans leur pratique usuelle. Il est attendu et logique qu'un patient qui sent sa glycémie baisser rapidement ou qui est juste au-dessus du seuil de 4,0 mmol/L n'attende pas d'être en dessous de ce seuil pour prendre une collation.

Les analyses secondaires sur l'efficacité du traitement de l'hypoglycémie (Article 7) nous ont permis d'examiner l'efficacité du traitement en conditions contrôlées. Tous les épisodes d'hypoglycémie étaient traités selon les lignes directrices et les valeurs de glycémie plasmatique étaient disponibles avant et après les épisodes d'hypoglycémie et leur traitement. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude à avoir examiné l'efficacité du traitement de l'hypoglycémie dans les conditions actuelles d'insulinothérapie chez des patients traités par pompe à insuline. En raison des objectifs des études de PA, l'hypoglycémie était traitée à un seuil plus bas ( $3,06 \pm 0,39$  mmol/L) que la recommandation ( $< 4,0$  mmol/L), mais similaire au seuil moyen auquel les patients initient habituellement le traitement selon d'autres études (218, 219, 242). Puisque ce sont des analyses secondaires réalisées chez un nombre relativement petit de sujets, une validation des résultats obtenus demeure nécessaire. Les études ultérieures devraient examiner l'impact de la modalité de traitement (pompe à insuline ou injections multiples), de la quantité et du type de glucides, de la fréquence et du moment de l'hypoglycémie, de la consommation d'alcool ainsi que de la pratique d'activité physique.

## 6.5 Perspectives

La présente thèse a permis d'identifier plusieurs stratégies pour améliorer le contrôle glycémique des patients atteints de DT1, mais les défis demeurent nombreux et plusieurs avenues peuvent être explorées pour améliorer davantage le traitement des patients atteints de DT1.

Bien que la simplification du calcul des glucides avec le PA s'avère prometteuse, le développement de stratégies efficaces d'enseignement ou de révision du calcul des glucides demeure nécessaire pour les patients sous injections multiples ou sous pompe à insuline. Mieux outiller les patients à comprendre l'ensemble des facteurs qui influencent la dose d'insuline prandiale ainsi qu'une révision avec les patients des situations plus problématiques pourrait permettre d'améliorer le contrôle glycémique postprandial. L'enseignement du calcul des glucides devra toutefois se faire avec une certaine réserve puisqu'une trop grande importance accordée aux glucides peut nuire à la qualité globale de l'alimentation (77). Il nous semble important qu'une bonne éducation sur la gestion des glucides (calcul des glucides et traitement des hypoglycémies) se fasse dans un contexte global de saine alimentation. Dans d'autres travaux non inclus dans cette thèse, nous avons montré que la problématique de l'obésité et du risque cardiométabolique était en croissance pour les patients atteints de DT1 et nous avons émis l'hypothèse qu'une meilleure qualité alimentaire pourrait limiter ces problèmes (214, 243, 244)

Pour ce qui est du PA avec la stratégie simplifiée de bolus prandial, la prochaine étape sera certainement d'examiner son efficacité dans des conditions non contrôlées avec le PA automatisé sur une plus longue période de temps. Il est essentiel de confirmer que cette simplification ne nuit pas au contrôle glycémique global. Il serait également intéressant, dans un contexte général de PA, de s'intéresser à l'effet de certains facteurs dont, par exemple, le cycle menstruel, la puberté ou le stress, sur l'efficacité du PA puisque ces facteurs n'ont pas été considérés dans les études de ce projet de doctorat.

De plus, l'étude CLASS10 n'a pas permis de conclure que la performance du PADH était supérieure à celle du PASH avec la stratégie simplifiée. Par contre, la sécurité de l'approche a uniquement été examinée avec le PADH. Il sera donc intéressant d'examiner à plus long terme avec le PA automatisé si le glucagon est nécessaire et apporte des bénéfices significatifs dans le cadre de cette stratégie. Dans d'autres travaux non inclus dans cette thèse nous avons montré que l'ajout du glucagon pourrait permettre un meilleur contrôle glycémique, cependant cet ajout est associé à de multiples défis parmi lesquels on retrouve : la plus grande complexité du système, le coût et le besoin d'établir la sécurité à long terme de l'utilisation chronique du glucagon (138).

L'applicabilité de la stratégie chez les enfants devra également être validée puisque les études actuelles de simplification de la dose prandiale d'insuline n'ont été faites que chez les adultes. Chez la population pédiatrique, chez qui les erreurs de calcul des glucides et l'omission des bolus d'insuline sont plus fréquentes (245-247), il se pourrait qu'une stratégie telle que celle proposée dans nos études soit bénéfique. Toutefois, il faut s'assurer de la compréhension et de la sécurité de cette stratégie chez cette population et un ajustement des catégories de repas serait nécessaire pour s'adapter aux apports usuels en glucides plus importants des adolescents.

L'utilisation des insulines ultra-rapides (ex. FiAsp®) ou encore d'autres analogues d'hormones (ex. pramlintide) pourraient éventuellement permettre d'améliorer le contrôle glycémique avec le PA et la stratégie simplifiée de bolus prandial.

Finalement, des études devront s'intéresser aux attentes des patients envers ce type de système afin de s'assurer qu'il réponde à leurs besoins et qu'il soit utilisé efficacement. Des défis semblent persister dans l'adoption des outils technologiques par les patients atteints de DT1 si l'on se fie aux taux d'utilisation actuels des pompes à insuline et de systèmes de SCG. Une meilleure compréhension des barrières à l'utilisation de ces outils sera nécessaire pour s'assurer que le PA ne soit pas uniquement efficace, mais également acceptable et utilisé.

Par ailleurs, de plus en plus d'études ont démontré que les repas à contenu élevé en lipides et en protéines prolongent et amplifient l'excursion glycémique postprandiale, mais aucune étude à ce jour n'a examiné l'efficacité du PA dans ces circonstances. Nous avons initié un projet (CLASS-Macro) ayant l'objectif d'évaluer l'efficacité du pancréas artificiel pour contrôler la glycémie après un repas standard ou riche en protéines et/ou en lipides (contribution actuelle de l'étudiante : élaboration du devis d'étude, réalisation et supervision des interventions, analyses préliminaires).

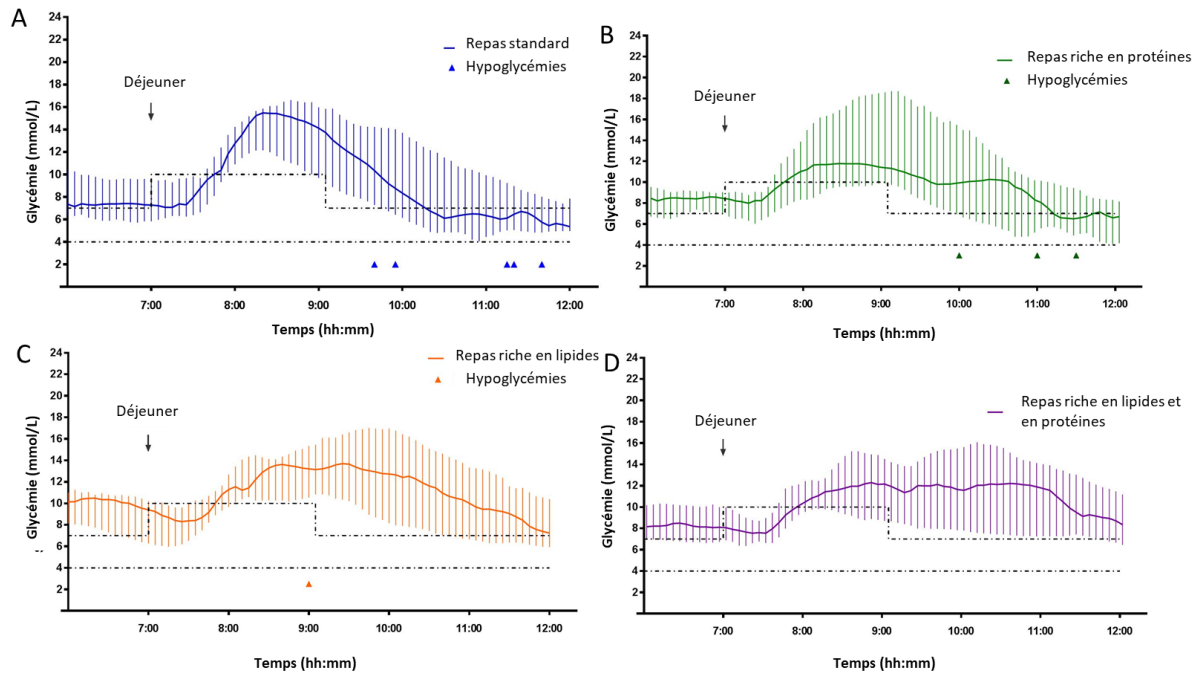
Quatre types de repas sont testés :

- Un repas contenant 75 g de glucides (standard);
- Un repas contenant 75 g de glucides et 35 g de protéines (riche en protéines);
- Un repas contenant 75 g de glucides et 35 g de lipides (riche en lipides);
- Un repas contenant 75 g de glucides, 35 g de protéines et 35 g de lipides (riche en protéines et en lipides).

Cette étude (NCT02774876) est en cours à l'IRCM et nous prévoyons y recruter 15 participants (n = 13 patients complétés). L'étude inclut des adultes atteints de DT1 sans complication majeure et traités par pompe à insuline (critères d'inclusion et d'exclusion disponibles à l'adresse suivante : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02774876>). L'étude inclut 5 visites. La première visite permet d'examiner l'éligibilité incluant une visite médicale (bilan des complications, médication, éligibilité), un prélèvement sanguin pour mesurer l'HbA1c et la collecte des données d'insulinothérapie usuelle (dose totale journalière, dose basale totale et ratios insuline/glucides), la mesure de la pression artérielle, du poids corporel, de la grandeur et du tour de taille. Les visites 2, 3, 4 et 5 se déroulent dans un ordre aléatoire à l'IRCM et durent 6,5 heures. Elles ont pour but de comparer l'efficacité du pancréas artificiel pour contrôler la glycémie après les 4 repas cités précédemment.

Les visites sont séparées par 0 à 21 jours. Pour chaque visite d'intervention, les participants sont admis à l'IRCM vers 6h30. Les patients doivent être à jeun depuis minuit la veille. Le PA est initié à 7h00 puis le repas standardisé est servi à 8h00 si la glycémie est < 12,0

mmol/L et  $> 3,5$  mmol/L. L'intervention se termine à 13h00. Les patients doivent maintenir des occupations sédentaires et ne peuvent pas consommer de caféine. La figure 23 présente les courbes de glycémies postprandiales obtenues pour 13 patients de l'étude pour chacun des repas. Cette figure montre que le PA n'a pas permis de restreindre l'étendue de l'excursion glycémique dans le cadre des repas à teneur élevée en lipides, en protéines, et en protéines et lipides comparativement au repas standard. L'échantillon total doit être recruté et testé avant de pouvoir conclure quant à l'efficacité du PA dans ces conditions. Les résultats de cette étude pourraient éventuellement mener à la modification de la stratégie simplifiée (ex. avec ajout d'options pour les repas très riches en lipides ou en protéines) ou pourrait permettre de renforcer l'intérêt potentiel d'autres analogues d'hormones (ex. pramlintide, GLP-1) en combinaison avec le PA.



**Figure 23.** Profils glycémiques postprandiaux chez 13 patients suivant un repas standard (A), riche en protéines (B), riche en lipides (C) et riche en lipides et en protéines (D)

Pour ce qui est de la problématique de l'hypoglycémie, une première étape serait certainement de trouver des stratégies préventives efficaces pour réduire sa prévalence. Ce bénéfice pourrait contribuer substantiellement à l'amélioration du contrôle glycémique et de la qualité de vie. Tel qu'illustré dans cette thèse, le PA représente une thérapie très



prometteuse dans l'optimisation du contrôle glycémique, incluant la réduction significative du risque d'hypoglycémie. Néanmoins, cette thérapie ne sera pas, du moins à court terme, adoptée par tous les patients atteints de DT1 et d'autres stratégies préventives sont requises. Par exemple, des stratégies pour réduire l'hypoglycémie associée à la pratique d'activité physique ou encore des stratégies au coucher liées ou non à la prise de collation seraient à investiguer puisque nous observons dans nos études des fréquences très élevées d'hypoglycémies.

Le lien entre l'apport calorique fourni par le traitement de l'hypoglycémie et le contrôle du poids à long terme devrait également être évalué dans une étude prospective de plus longue durée. Il y a eu, dans les dernières décennies, une majoration importante de la prévalence de surpoids et des complications cardiométaboliques qui y sont associées pour les patients atteints de DT1 (44, 214, 248). Dans nos analyses secondaires (Article 6), aucune association n'a été observée entre le traitement excessif de l'hypoglycémie et l'IMC ou les mesures d'adiposité. Il est possible que les patients compensent l'apport calorique de l'hypoglycémie en réduisant l'apport calorique le reste de la journée, mais on ne peut pas exclure qu'un traitement excessif chronique puisse éventuellement mener à un gain de poids.

Dans un deuxième temps, il semble que l'approche de traitement préconisée actuellement ne soit pas efficace chez une large proportion de patients (Article 7) et des études sont nécessaires pour permettre de valider le protocole de traitement de l'hypoglycémie. Nos résultats ont démontré que la glycémie au moment du traitement était fortement associée à l'efficacité de ce dernier. De plus, bien que nous n'ayons pas observé d'association entre l'IMC et l'efficacité du traitement dans nos analyses secondaires, une étude prospective chez 34 sujets adultes atteints de DT1 a rapporté qu'un apport en glucides basé sur le poids corporel (0,3 g de glucides / kg) était plus efficace pour traiter l'hypoglycémie que la recommandation de 15 g de glucides (219). Nous proposons donc de tester les deux approches de traitement (15 g et 0,3 g / kg) dans deux conditions de glycémie au moment du traitement (3,0 mmol/L et 3,5 mmol/L).

Nous avons développé un protocole qui permettrait de tester ces approches pour le traitement de l'hypoglycémie légère à modérée (contribution actuelle de l'étudiante : élaboration du devis d'étude). Nous proposons un devis en chassé-croisé, randomisé et contrôlé avec une hypoglycémie induite pour étudier l'effet de 15 g de glucose ou d'une quantité adaptée au poids sur la glycémie et les symptômes. Nous proposons une étude incluant 20 patients atteints de DT1 sous injections multiples et utilisant des analogues de l'insuline, avec une HbA1c < 11 %, sans épisodes macrovasculaires dans les 3 derniers mois, sans complications microvasculaires significatives (rétinopathie sévère, néphropathie avec insuffisance rénale, gastroparésie), sans épisode d'hypoglycémie sévère dans les 2 mois précédant l'inclusion, ne prenant pas de médication procinétique (motilium, etc.) et avec un poids corporel < 100 kg. Lors de la visite d'inclusion, nous collecterons l'histoire médicale, le traitement, l'HbA1c et le score de perception des symptômes d'hypoglycémie (222). Pour minimiser l'effet de facteurs confondants, les interventions devront avoir lieu à jeun, il sera demandé au participant de ne pas pratiquer d'activité physique ni de consommer d'alcool la veille des interventions, de ne pas avoir fait d'hypoglycémie (< 4,0 mmol/L) la nuit précédant les tests et de viser une glycémie au lever inférieure à 12,0 mmol/L. Les deux types de traitement (15 g vs. 0,3 g/kg) aux deux conditions de glycémie (3,0 mmol/L et 3,5 mmol/L) seront testés au centre de recherche dans un ordre aléatoire lors de quatre journées d'intervention séparées d'au moins 3 jours :

1. Traitement de 15 g à une glycémie de 3,0 mmol/L;
2. Traitement de 15 g à une glycémie de 3,5 mmol/L;
3. Traitement de 0,3 g/kg à une glycémie de 3,0 mmol/L;
4. Traitement de 0,3 g/kg à une glycémie de 3,5 mmol/L.

À l'arrivée au centre de recherche, une infirmière installera un cathéter pour les prélèvements sanguins et un cathéter pour l'infusion d'insuline. De l'insuline sera administrée par voie intraveineuse afin d'amener et de maintenir la glycémie plasmatique du participant entre 4,0 et 8,0 mmol/L pendant 30 minutes. Un bolus d'insuline sous-cutané (0,1 U / kg) sera ensuite administré au participant afin d'induire une hypoglycémie. Le traitement oral sous forme de jus (15 g vs. 0,3 g / kg) sera administré lorsque la glycémie

plasmatique sera de 3,0 et de 3,5 mmol/L. À l'aide d'une échelle validée, les symptômes d'hypoglycémie seront mesurés toutes les 10 minutes par le participant (249). La glycémie plasmatique sera mesurée toutes les 5 minutes pour 30 minutes puis toutes les 10 minutes. La glycémie capillaire sera mesurée toutes les 15 minutes. Des échantillons sanguins seront également prélevés afin de mesurer l'insuline, le glucagon et les catécholamines plasmatiques. Tous les paramètres seront mesurés pour les 90 minutes suivant l'induction de l'hypoglycémie. Le critère d'évaluation principal sera le delta de la glycémie sur les 15 minutes suivant le traitement. Autres critères d'évaluation : delta de la glycémie sur 20, 30 et 45 minutes, temps nécessaire pour remonter au-dessus de 4,0 mmol/L et pour la disparition des symptômes d'hypoglycémie. Nous espérons que ce protocole de recherche permettra d'identifier un traitement efficace pour l'hypoglycémie légère à modérée dans les conditions actuelles d'insulinothérapie.

Enfin, les aspects inclus dans la présente thèse pour l'optimisation du contrôle glycémique ont traité du calcul des glucides, du PA en contexte de simplification de la dose d'insuline prandiale, et du traitement de l'hypoglycémie. Toutefois, de nombreux défis persistent pour l'optimisation du contrôle glycémique notamment autour de la pratique d'activité physique, durant l'enfance et l'adolescence ou encore pendant la grossesse. Par ailleurs, l'optimisation du contrôle glycémique est essentielle pour réduire le risque de complications associées au diabète, mais il ne faut pas oublier l'impact majeur sur le risque cardiovasculaire de l'adoption de saines habitudes de vie et les défis généraux, mais également spécifiques aux patients avec DT1 dans l'adoption d'un mode de vie sain. On observe depuis 20 ans, chez les patients atteints de DT1, une augmentation considérable de la prévalence de facteurs de risque cardiométabolique tels que l'embonpoint et l'obésité, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, etc., des caractéristiques habituellement observées dans le DT2 (250). Une proportion élevée de patients atteints de DT1 présentent maintenant un syndrome métabolique, une condition qualifiée de double diabète (251). Parmi les facteurs pouvant contribuer à ce profil cardiométabolique défavorable, on retrouve la faible qualité de l'alimentation, l'inactivité physique et le tabagisme (252). Des programmes d'optimisation du traitement chez les patients atteints de DT1 devraient donc également inclure une composante de promotion de saines habitudes de vie.

## Chapitre 7 Conclusion

L'optimisation du contrôle glycémique est essentielle pour diminuer le risque de complications associées au DT1. Le contrôle glycémique postprandial est une composante essentielle du traitement ayant un impact important sur le contrôle glycémique global. Le calcul des glucides pour l'administration de la dose d'insuline prandiale est une tâche complexe et nous avons démontré un intérêt des patients atteints de DT1 envers un outil technologique qui simplifierait le calcul des glucides et qui pourrait ainsi pallier aux nombreuses difficultés rapportées. Le PA améliore considérablement le contrôle glycémique global chez les patients atteints de DT1, mais le contrôle glycémique aux repas demeure une situation problématique et perfectible. Nous avons développé une stratégie simplifiée de bolus prandial combinée au PA qui s'avère prometteuse et sécuritaire pour amenuiser la tâche du calcul des glucides sans compromettre le contrôle glycémique.

Le contrepoint d'une amélioration du contrôle glycémique est généralement une hausse de la fréquence de l'hypoglycémie dont le traitement efficace est essentiel pour limiter son impact sur les fluctuations glycémiques et, conséquemment, sur le contrôle glycémique global. Nous avons démontré une faible adhésion aux recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie légère à modérée avec une consommation deux fois plus importante de glucides que recommandée. En contrepartie, nous avons démontré chez des patients atteints de DT1 traités par pompe à insuline que la quantité de glucides recommandée était insuffisante pour traiter une majorité des épisodes d'hypoglycémie dans un délai de 15 minutes.

En résumé, les patients rapportent plusieurs difficultés associées au calcul des glucides et le PA représente une thérapie prometteuse pour amoindrir ce fardeau. Par ailleurs, les recommandations pour le traitement de l'hypoglycémie ne sont pas respectées par une majorité de patients atteints de DT1, ce qui pourrait en partie s'expliquer par le manque d'efficacité de cette recommandation chez un large sous-groupe de patients.

Pour optimiser le contrôle glycémique des patients atteints de DT1, le PA sans calcul des glucides précis s'avère donc prometteur et une révision du protocole de traitement de l'hypoglycémie pourrait s'avérer nécessaire.

## Bibliographie

1. 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.
2. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003;290(16):2159-67.
3. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45(7):937-48.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycaemic control. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S31-4.
5. 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.
6. 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.
7. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(7):385-95.
8. Leiter LA, Yale J, Chiasson J, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycaemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes.* 2005;29(3):186-92.
9. Banck-Petersen P, Larsen T, 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.
10. Larsen T, Banck-petersen P, Due-andersen R, Høi-Hansen T, Pedersen-bjergaard U, Thorsteinsson B. Effect of carbohydrate treatment on mild symptomatic hypoglycaemia, assessed by continuous glucose monitoring. *European Diabetes Nursing.* 2006;3(3):143-6.

11. Sally A Vindedziz BM, Jill L Sherriff, 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.
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S69-71.
13. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S45-55.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Jones H, Berard LD, MacNeill G, Whitham D, Yu C. Self-management education. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S26-30.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S56-60.
16. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
17. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328(7442):750-4.
18. 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.
19. Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit*. 2005;11(3):RA63-9.
20. Helgason T, Jonasson MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet*. 1981;2(8249):716-20.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S8-11.
26. Canadian Diabetes Association. The prevalence and costs of diabetes. Page consultée le 2017-09-07. [Disponible au : <http://www.diabetes.ca/publications-newsletters/advocacy-reports/economic-tsunami-the-cost-of-diabetes-in-canada>].
27. 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.
28. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009;26(7):673-8.
29. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-66.
30. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
31. Legault L, Polychronakos C. Annual incidence of type 1 diabetes in Quebec between 1989-2000 in children. *Clin Invest Med*. 2006;29(1):10-3.
32. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.
33. JDRF. Progression of the incidence of type 1 diabetes. Page consultée le 2017-05-15 [Disponible au : <http://www.jdrf.ca/our-research/prevent/>].
34. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26(1):226-9.
35. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S94-8.
36. 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.
37. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1676-85.



38. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes—a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia*. 2011;54(8):1977-84.
39. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-9.
40. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
41. 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.
42. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1378-83.
43. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93.
44. 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.
45. Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin*, 5th Edition: Torrey Pines Press; 2012; 332 p.
46. 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;20(1):CD005103.
47. American Diabetes A. Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2001;24(4):775-8.
48. 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.
49. 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.
50. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Berard LD, Blumer I, Houlden R, Miller D, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S35-9.
  51. Glucovation. The first factory calibrated Continuous Glucose Monitor. Page consultée le 2017-05-24. [Disponible au : <http://glucovation.com/>].
  52. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795-800.
  53. Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(7):507-15.
  54. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. 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.
  58. Medtronic. Le système MiniMed. Page consultée le 2017-05-20 [Disponible au : <https://www.medtronic-diabete.com/systeme-minimed/mesure-glucoese-continu>].
  59. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.
  60. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard

insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1240-7.

61. 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.
62. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S168-83.
63. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Wherrett D, Huot C, Mitchell B, Pacaud D. Type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S153-62.
64. 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.
65. Anderson EJ, Richardson M, Castle G, Cercone S, Delahanty L, Lyon R, et al. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc*. 1993;93(7):768-72.
66. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide d'alimentation pour la personne diabétique. Page consultée le 2017-04-01. [Disponible au <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-215-01F.pdf>].
67. Bernier A, Galibois I, Tardif A. Le calcul des glucides -méthode avancée-. Page consultée le 2017-04-01. [Disponible au : <file:///C:/Users/Proprietaire/Downloads/Calcul-glucides-1un-ng.pdf>].
68. Warshaw HS, Bolderman KM, American Diabetes Association. Practical carbohydrate counting : a how-to-teach guide for health professionals. 2nd ed. Alexandria, Va.: American Diabetes Association; 2008. iv, 202p.
69. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7367):746.
70. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(8):897-905.
71. Bradley C, Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 3:S64-9.

72. Fu S, Li L, Deng S, Zan L, Liu Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:37067.
73. Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. Can children with Type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabet Med.* 2010;27(3):348-53.
74. Kalergis M, Pacaud D, Strychar I, Meltzer S, Jones PJ, Yale JF. Optimizing insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2(5):299-305.
75. Speight J, Amiel SA, Bradley C, Heller S, Oliver L, Roberts S, et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(1):22-9.
76. 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.
77. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, Bucey NN, Rovner AJ, Volkening LK, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2174-6.
78. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1137-43.
79. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):984-90.
80. Trento M, Trinetta A, Kucich C, Grassi G, Passera P, Gennari S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(2):101-5.
81. Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Steil G, Howard G, et al. Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(4):218-25.

82. de Albuquerque IZ, Ferreira Stringhini ML, Borges Marques RM, Mundim CA, Dias Rodrigues ML, Hidalgo Campos MR. Carbohydrate counting, nutritional status and metabolic profile of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Scientia Medica*. 2014;24(4):343-352.
83. Goksen D, Atik Altinok Y, Ozen S, Demir G, Darcan S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2):74-8.
84. Enander R, Gundevall C, Stromgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(7):545-51.
85. Smart CE, Ross K, Edge JA, Collins CE, Colyvas K, King BR. Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diabet Med*. 2009;26(3):279-85.
86. Hegar K, Heiber S, Brandle M, Christ E, Keller U. Carbohydrate counting of food. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13224.
87. Martins MR, Ambrosio AC, Nery M, Aquino Rde C, Queiroz MS. Assessment guidance of carbohydrate counting method in patients with type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2014;8(1):39-42.
88. Souto DL, Zajdenverg L, Rodacki M, Rosado EL. Impact of advanced and basic carbohydrate counting methods on metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Nutrition*. 2014;30(3):286-90.
89. Lancaster BM, Pfeffer B, McElligott M, Ferguson AT, Miller M, Wallace D, et al. Assessing treatment barriers in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3):243-9.
90. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):266S-73S.
91. Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):97-105.
92. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Muggeo M, et al. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(3):574-81.

93. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3897-902.
94. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C, King BR. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet Med*. 2016;33(5):592-8.
95. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-15.
96. Bell KJ, Bao J, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Validation of the food insulin index in lean, young, healthy individuals, and type 2 diabetes in the context of mixed meals: an acute randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):801-6.
97. Elliott J. Development of an artificial pancreas: the race is on. *JAMA*. 1979;241(3):223-5.
98. Voelker R. "Artificial Pancreas" Is Approved. *JAMA*. 2016;316(19):1957.
99. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-805.
100. Bakhtiani PA, Zhao LM, El Youssef J, Castle JR, Ward WK. A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(12):1065-70.
101. JDRF. Artificial Pancreas Project. Page consultée le 2017-05-23 [Disponible au : [http://www.jdrf.ca/our-research/treat/artificial-pancreas-project/.](http://www.jdrf.ca/our-research/treat/artificial-pancreas-project/)]
102. 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.
103. 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.
104. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev*. 2015;67(3):564-600.

105. Basu A, Dube S, Veetil S, Slama M, Kudva YC, Peyser T, et al. Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):63-8.
106. Sinha M, McKeon KM, Parker S, Goergen LG, Zheng H, El-Khatib FH, et al. A Comparison of Time Delay in Three Continuous Glucose Monitors for Adolescents and Adults. *J Diabetes Sci Technol.* 2017: DOI 1932296817704443.
107. Diabetes Research In Children Network Study G, Buckingham BA, Kollman C, Beck R, Kalajian A, Fiallo-Scharer R, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(3):318-25.
108. Facchinetti A, Del Favero S, Sparacino G, Cobelli C. Model of glucose sensor error components: identification and assessment for new Dexcom G4 generation devices. *Med Biol Eng Comput.* 2015;53(12):1259-69.
109. 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.
110. Zisser H, Renard E, Kovatchev B, Cobelli C, Avogaro A, Nimri R, et al. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(10):613-22.
111. Christiansen M, Bailey T, Watkins E, Liljenquist D, Price D, Nakamura K, et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(10):881-8.
112. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18 Suppl 2:S3-S13.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. El-Fathi A, Smaoui MR, Gingras V, Boulet B, Haidar A. The Artificial Pancreas and Meal Control. *IEEE Control Systems*. 2017; In press.
123. 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.
124. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins B. 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.
125. 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.



126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313-25.
132. 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.
133. 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.
134. 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.

135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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;19(5):293-8.
144. Riddell MC, Sigal RJ. Physical activity, exercise and diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37(6):359-60.
145. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S58-62.

146. 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.
147. 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.
148. 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):27ra27.
149. Blauw H, van Bon AC, Koops R, DeVries JH, PCDIAB Consortium. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(7):671-7.
150. 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.
151. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med*. 2006;23(1):1-12.
152. 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.
153. 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.
154. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1701-11.
155. 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;40(7):943-50.
156. 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. doi : 10.1111/peidi.12506.

157. 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.* 2017;56(6):649-60.
158. Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, McKittrick C, Larkin M, Haggan C, et al. Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Med.* 1996;100(4):412-7.
159. Catargi B, Meyer L, Melki V, Renard E, Jeandidier N, Group ES. Comparison of blood glucose stability and HbA1C between implantable insulin pumps using U400 HOE 21PH insulin and external pumps using lispro in type 1 diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Metab.* 2002;28(2):133-7.
160. Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care.* 2010;33(1):121-7.
161. 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.
162. van Bon AC, Luijf YM, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JB, DeVries JH. Feasibility of a portable bihormonal closed-loop system to control glucose excursions at home under free-living conditions for 48 hours. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(3):131-6.
163. Ilkowitz JT, Katikaneni R, Cantwell M, Ramchandani N, Heptulla RA. Adjuvant Liraglutide and Insulin Versus Insulin Monotherapy in the Closed-Loop System in Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Labeled Crossover Design Trial. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5):1108-14.
164. 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;11(3):602-610.
165. 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.

166. 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.
167. Gonder-Frederick L, Shepard J, Peterson N. Closed-loop glucose control: psychological and behavioral considerations. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1387-95.
168. 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.
169. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1902-12.
170. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1245-9.
171. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes.* 2017;9(4):320-4.
172. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-76.
173. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-7.
174. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1583-91.
175. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:12-28.
176. Siafarikas A, Johnston RJ, Bulsara MK, O'Leary P, Jones TW, Davis EA. Early loss of the glucagon response to hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1757-62.
177. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes.* 1983;32(2):134-41.
178. 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.
179. Burcelin R, Knauf C, Cani PD. Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34 Suppl 2:S49-55.

180. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):641-54.
181. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes.* 1988;37(7):901-7.
182. 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.
183. Elliott J, Heller S. Hypoglycaemia unawareness. *Pract Diabetes Int.* 2011;28:227-32.
184. 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.
185. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes.* 1994;43(12):1426-34.
186. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):87-92.
187. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1842-52.
188. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28(3):726-35.
189. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2011;26(11):1383-91.
190. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1892-7.
191. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(2):332-40.
192. 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.

193. 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.
194. 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.
195. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, Bhatt DL, Verma S. Cardiovascular Implications of Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2015;132(24):2345-50.
196. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(5):353-63.
197. 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.
198. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med*. 2013;30(9):1126-31.
199. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *J Diabetes Complications*. 2016;30(1):167-77.
200. 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.
201. Reviriego J, Gomis R, Maranes JP, Ricart W, Hudson P, Sacristan JA. Cost of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(7):1026-32.
202. 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.
203. 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.

204. 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.
205. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
206. 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.
207. Roy-Fleming A, Lehoux-Dubois C, Messier V, Rabasa-Lhoret R, Taleb N. 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;11(2):155-61.
208. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S72–S80.
209. Connor H, Annan F, Bunn E, Frost G, McGough N, Sarwar T, et al. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(10):786-807.
210. 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, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. 1990;150(3):589-93.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.



215. 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.
216. Leiter L, Yale JF, Chiasson JL, Stewart BH, 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.
217. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA.* 1984;252(24):3378-81.
218. 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.
219. 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.
220. Smaoui MRR-L, R.; Haidar, A. Development Platform for Artificial Pancreas Algorithms. *PLOS One* (under review). 2017.
221. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care.* 1987;10(5):617-21.
222. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995;18(4):517-22.
223. WHO-5 Questionnaires. Psychiatric Research Unit - WHO Collaborating Centre in Mental Health 1999. Page consultée le 2017-01-10. [Disponible au : [http://www.who-5.org/.](http://www.who-5.org/)]
224. Wolff K, Cavanaugh K, Malone R, Hawk V, Gregory BP, Davis D, et al. The Diabetes Literacy and Numeracy Education Toolkit (DLNET): materials to facilitate diabetes education and management in patients with low literacy and numeracy skills. *Diabetes Educ.* 2009;35(2):233-6, 8-41, 44-5.
225. Cavanaugh K, Huizinga MM, Wallston KA, Gebretsadik T, Shintani A, Davis D, et al. Association of numeracy and diabetes control. *Annals of internal medicine.* 2008;148(10):737-46.
226. Institut de la Statistique du Québec. Rapport sur Les compétences en littératie, en numératie et en résolution de problèmes dans des environnements technologiques :

des clefs pour relever les défis du XXI<sup>e</sup> siècle. Page consultée le 2017-05-25. [Disponible au : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/education/alphabetisation-litteratie/peica.pdf>].

227. Gendelman N, Snell-Bergeon JK, McFann K, Kinney G, Paul Wadwa R, Bishop F, et al. Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(4):575-9.
228. Bode BW, Battelino T. Continuous glucose monitoring in 2014. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17:12-20.
229. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19(4):317-21.
230. Lopez PE, Smart CE, McElduff P, Foskett DC, Price DA, Paterson MA, et al. Optimizing the combination insulin bolus split for a high-fat, high-protein meal in children and adolescents using insulin pump therapy. *Diabet Med*. 2017. doi : 10.1111/dme.13392.
231. Boulet G, Halpern EM, Lovblom LE, Weisman A, Bai JW, Eldelekli D, et al. Prevalence of Insulin Pump Therapy and Its Association with Measures of Glycemic Control: Results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(5):298-307.
232. Pickup J. Insulin pumps. *Int J Clin Pract Suppl*. 2011(170):16-9.
233. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81.
234. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):971-81.
235. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015;64(12):1629-39.
236. Hinshaw L, Dalla Man C, Nandy DK, Saad A, Bharucha AE, Levine JA, et al. Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes: implications for a closed-loop system. *Diabetes*. 2013;62(7):2223-9.
237. Chase HP, Doyle FJ, 3rd, Zisser H, Renard E, Nimri R, Cobelli C, et al. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(10):623-32.

238. 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.* 2017; doi:1359105317718615.
239. Vicente P, Reis E. Using questionnaire design to fight nonresponse bias in web surveys. *Social Sci Comput Rev.* 2010;28(2):251-67.
240. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.
241. 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.
242. 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.
243. Gingras V, Leroux C, Desjardins K, Savard V, Lemieux S, Rabasa-Lhoret R, et al. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(12):1965-74.
244. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217-22.
245. Olinder AL, Kernell A, Smide B. Missed bolus doses: devastating for metabolic control in CSII-treated adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(2):142-8.
246. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e221-4.
247. Vanderwel BW, Messer LH, Horton LA, McNair B, Cobry EC, McFann KK, et al. Missed insulin boluses for snacks in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(3):507-8.
248. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217-22.
249. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia.* 1993;36(8):771-7.

250. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus-when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):476-85.
251. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007;30(3):707-12.
252. 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.

## ANNEXE 1 Autres contributions académiques et rayonnement

### Articles scientifiques originaux avec comité de révision par les pairs

1. **Gingras V\***, Smaoui MR\*, Cameli C, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A, Rabasa-Lhoret R. Safety of inadequate estimation of a meal insulin bolus in the context of closed-loop operation combined with a simplified semi-quantitative carbohydrate intake estimation. Soumis à Scientific Reports. **\*co-premiers auteurs.**
2. **Gingras V**, Desjardins K, Smaoui M.R., Savard V, Messier V, Haidar A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Treatment of mild to moderate hypoglycemia in adult and adolescent patients with type 1 diabetes – Are current recommendations effective? Ther Clinic Risk Manag. En révision, Septembre 2017.
3. **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; Sous presse. doi : 10.1111/dom.13052.
4. El Fathi A, Raef Smaoui M, **Gingras V**, Boulet B, Haidar A. The Artificial Pancreas and Meal Control – An overview of postprandial glucose regulation in type 1 diabetes. IEEE Control Systems. Sous presse. Février 2017.
5. Fortin A, Boudreau V, Rabasa-Lhoret R, **Gingras V**. Diabète de type 1 et surplus de poids : au-delà des glucides. Médecine des Maladies Métaboliques. 2017;11(2):131-135.
6. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, **Gingras V**. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes – Results from an online survey. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:214-221.
7. **Gingras V**, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes - A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. Diabetes Metab. 2017; 43(3):217-222.
8. 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.
9. Savard V\*, **Gingras V\***, Leroux C, Bertrand A, Desjardins K, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Treatment of Hypoglycemia in Adult Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. Can J Diabetes. 2016; 40(4):318-23. **\*co-premier auteur**
10. **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. - *souligné par un éditorial*

11. **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 in type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Metab.* 2016; 42(1):47-54.
12. **Gingras V**, Leroux C, Desjardins K, Savard V, Lemieux S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I. Association between Cardiometabolic Profile and Dietary Characteristics among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115(12):1965-74.
13. Leroux C, **Gingras V**, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(5):444-51.
14. 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.
15. Brazeau AS, **Gingras V**, Leroux C, Suppère C, Mircescu H, Desjardins K, Briand P, Ékoé JM, Rabasa-Lhoret R. A Pilot Program for Physical Exercise Promotion in Adults with Type 1 Diabetes: The PEP-1 Program. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39(4):465-71.
16. 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:(62-9).

#### Articles professionnels sans comité de révision

1. Fortin A, **Gingras V**. Reportage de la Réunion Annuelle de la Société Francophone du Diabète. *Nutrition, Science en évolution.* Parution en cours - Édition Printemps 2017.
2. Fortin A, **Gingras V**, Rabasa-Lhoret R. Perception et habitudes face au calcul des glucides – Conclusions et conseils suite à un questionnaire Web. *Plein Soleil – Diabète Québec*, Volume 58, Numéro 3. Automne 2016.
3. **Gingras V**. Le contrôle glycémique postprandial et le calcul des glucides dans le diabète de type 1 – Considérations pratiques et nouvelles avenues thérapeutiques. *Formation Continue FMOQ – L’endocrinologie 2015-2016.* Décembre 2015. Pages 331-339.
4. **Gingras V**, Rabasa-Lhoret R. Le calcul des glucides – Un outil important pour la gestion de votre diabète traité à l’insuline. *Plein Soleil – Diabète Québec*, Volume 57, Numéro 4. Hiver 2015-2016.

## Présentations dans des congrès scientifiques

1. *Présentation par affiche*: Treatment of mild to moderate hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes – Are current recommendations effective? Canadian Nutrition Society Annual Meeting, Montréal, Canada. Mai 2017.
2. *Présentation orale*: Stratégie simplifiée semi-quantitative d'estimation du contenu en glucides avec un système en boucle-fermée, implication des erreurs d'évaluation. Journée de la recherche du Département de Nutrition de l'Université de Montréal, Montréal, Canada. Avril 2017.
3. *Présentation par affiche* : Évaluation de l'efficacité du traitement de l'hypoglycémie légère à modérée chez les patients atteints de diabète de type 1 traités par pompe à insuline. Réunion de la Société Francophone du Diabète, Lille, France. Mars 2017.
4. *Présentation par affiche*: Safety of Overestimation of a Meal Insulin Bolus in the Context of Closed-loop Operation Combined with a Simplified Semi-quantitative Carbohydrate Intake Estimation. Canadian Diabetes Association Meeting, Ottawa, Canada. Octobre 2016.
5. *Présentation par affiche*: A simplified semi-quantitative meal bolus strategy combined with single and dual-hormone closed-loop delivery in patients with type 1 diabetes: a pilot study. Montreal Diabetes Research Center Research Day, Montreal, Canada. Février 2016.
6. *Présentation orale*: Simplification du calcul des glucides chez des adultes atteints du diabète de type 1 – Étude pilote. Réunion annuelle du CRCQ, Sacacomie, QC. Septembre 2015.
7. *Présentation orale*: Étude de l'efficacité du système en boucle fermée « pancréas artificiel » pour éviter le calcul des glucides chez des adultes diabétiques de type 1. Journée de la recherche du Département de Nutrition de l'Université de Montréal, Montréal, Canada. Avril 2015.
8. *Présentation orale*: Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate counting burden in type 1 diabetes: randomized crossover trial. CDA/CSEM Professional Conference and Annual Meetings. Winnipeg, MB. Octobre 2014.
9. *Présentation orale*: Étude de l'efficacité du système en boucle fermée "pancréas artificiel" pour éviter le calcul des glucides chez des adultes diabétiques de type 1. Réunion scientifique annuelle 2014 de la SQLNM, du CMDO et de COLoSUS, Québec, QC. Février 2014.

10. *Présentation par affiche*: Association between adherence to a Mediterranean-style diet and the Cardiometabolic profile among patients with type 1 diabetes. 1st ICAN Conference Series – Cardiometabolic Diseases, Paris, France. Janvier 2014.
11. *Présentation par affiche*: Hypoglycemia treatment in patients with type 1 diabetes, an observational study of current practices. Congrès professionnel de Diabète Québec, Quebec City, Canada. Novembre 2013.
12. *Présentation par affiche*: The association between adherence to a Mediterranean-style diet and the Cardiometabolic profile among adult patients with type 1 diabetes. Vascular 2013, Montréal, Canada. Octobre 2013.
13. *Présentation par affiche*: Un programme pilote de promotion de l'activité physique pour les adultes atteints de diabète de type 1: suivi un an post-intervention. Congrès conjoint de la SQLNM et du Réseau de recherche CMDO, Quebec City, Canada. Mars 2013.

#### Activités et contributions

1. Membre du comité éditorial de la revue professionnelle (Nutrition, science en évolution) de l'Ordre Professionnel des Diététistes du Québec. Janvier 2017 - ...
2. Conférencière invitée – Formation Nutrium, Université de Montréal, Titre: L'adoption d'un régime méditerranéen pour la prévention et le traitement du diabète. Mars 2015.
3. Conférencière dans le cadre de deux cours du Baccalauréat en Nutrition et d'un cours de maîtrise en nutrition. Mars 2013 à Mars 2017.
4. Conférencière invitée - Clinique de nutrition, métabolisme et athérosclérose (CNMA). Décembre 2015 et Novembre 2016.
5. Supervision d'étudiant au Baccalauréat en Nutrition dans le cadre d'un stage de recherche : Amélie Bertrand 2014 – Natalia Strauss 2016.
6. Conférencière invitée - Café Scientifique de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal. Titre : Le diabète de type 1: hypoglycémie et mode de vie. Juin 2013.
7. Participante au Camp d'hiver du Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO); Sélectionnée pour une formation intensive incluant des ateliers interactifs et des conférences sur la santé cardiométabolique, le diabète et l'obésité. Février 2013.
8. Membre du Comité Consultatif Étudiant de la Société Canadienne d'Athérosclérose, Thrombose et Biologie Vasculaire (CSATVB); Représentante étudiante et organisation d'un atelier étudiant lors du congrès annuel de la CSATVB. 2013-2014.



9. Révisure pour des journaux scientifiques avec comité de révision par les pairs : Med Sci Sports Exerc 2013; Diabetic Medicine 2015; Diab Technol Ther 2017; Diabetes Obes Metab 2017.
10. Membre du comité exécutif de l'Association étudiante de l'IRCM – Secrétaire-Communications; Organisation d'activités et coordination de l'information. 2012-2013.

#### Bourses

1. Bourse de voyage du Département de nutrition - Université de Montréal, 2016
2. Complément de bourse du Département de nutrition - Université de Montréal, 2015
3. Bourse de voyage du Département de nutrition - Université de Montréal, 2014
4. Bourse de recherche au PhD du Fonds de Recherche du Québec – Santé, 2013-2017
5. Complément de bourse du Département de nutrition - Université de Montréal, 2014
6. Bourse du Centre de recherche du diabète de Montréal – Université de Montréal, 2013
7. Bourse de voyage – CMDO – Conférence ICAN Series à Paris, 2013
8. Bourse de recherche d'été – 3<sup>e</sup> cycle; Conseil professionnel de Diabète Québec, 2013
9. Bourse de recherche du Département de nutrition - Université de Montréal, 2012
10. Bourse de recrutement à la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, 2012

#### Prix et distinctions

1. Prix Brian Dufton Memorial Manuscript Award pour le manuscrit "*Treatment of hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes: An observational study*", Diabetes Canada, 2016
2. Prix de présentation par affiche (3<sup>e</sup> place) au Congrès annuel de la Société Canadienne de Nutrition, 2017
3. Prix de présentation orale (1<sup>ère</sup> place) de la Journée de Recherche du Département de Nutrition, 2017
4. Prix de présentation orale (2<sup>e</sup> place) de la Journée de Recherche du Département de Nutrition, 2015
5. Prix de présentation orale du Réseau de Recherche du CMDO et de la SQLNM, 2014
6. Prix de présentation par affiche du Centre de recherche du diabète de Montréal, 2014