

## Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

# Technologies du diabète et administration d'insuline

Jennifer L. Sherr<sup>1</sup> | Melissa Schoelwer<sup>2</sup> | Tiago Jeronimo Dos Santos<sup>3</sup> |  
Leenatha Reddy<sup>4</sup> | Torben Biester<sup>5</sup> | Alfonso Galderisi<sup>6</sup> | Jacobus van Dyk<sup>7</sup> |  
Marisa E Hilliard<sup>8</sup> | Cari Berget<sup>9</sup> | Linda A. DiMeglio<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

<sup>2</sup>Center for Diabetes Technology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

<sup>3</sup>Pediatrics Unit, Vithas Almería, Instituto Hispalense de Pediatría, Almería, Andalusia, Spain

<sup>4</sup>Department of Pediatrics Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India.

<sup>5</sup>AUF DER BULT, Hospital for Children and Adolescents, Hannover, Germany

<sup>6</sup>Department of Woman and Child's Health, University of Padova, Padova, Italy

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Life Groenkloof Hospital, Groenkloof, Pretoria, South Africa

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

<sup>9</sup>Barbara Davis Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA

<sup>10</sup>Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

**Conflits d'intérêts :** JLS indique avoir reçu des honoraires de conférencière de la part d'Eli Lilly, d'Insulet, de Medtronic et de Zealand et siège aux comités consultatifs de Bigfoot Biomedical, de Cecelia Health, d'Insulet Corporation, de Medtronic Diabetes, du JDRF T1D Fund et de Vertex. Elle a été consultante pour Insulet et Medtronic. L'établissement de recherche de JLS a reçu des subventions du JDRF, de Medtronic, d'Insulet et du NIDDK.

MS informe d'une subvention de recherche versée à son établissement par Tandem Diabetes Care, Insulet, Medtronic, le JDRF et le NIDDK.

TS n'a aucun conflit à divulguer.

LR fait état d'honoraires de conférencière de la part de Sanofi, Pfizer et Novo Nordisk.

TB indique avoir reçu des honoraires de conférencier, des honoraires de consultant ou un soutien à la recherche de la part d'AstraZeneca, Ascensia, DexCom, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi et Ypsomed. Depuis 2021, il est membre du groupe d'experts sur les dispositifs médicaux de l'Agence européenne des médicaments.

AG a reçu des honoraires de conférencier de la part d'Ypsomed. L'établissement de recherche d'AG a bénéficié du soutien de la Commission européenne (programme H2020).

JV n'a aucun conflit à divulguer.

MEH reçoit des subventions de recherche du NIDDK, du JDRF et du Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust.

CB a été consultante pour Insulet.

LAD indique qu'au cours des trois dernières années, elle a été consultante auprès de Vertex et a siégé aux comités consultatifs de Mannkind, Merck et Abata. Son établissement de recherche a bénéficié du soutien de Caladrius, Lilly, Mannkind, Medtronic, Provention et Zealand.

**Auteure correspondante :** Jennifer Sherr, One Long Wharf Drive, Suite 503, New Haven, CT, USA 06511, Jennifer.sherr@yale.edu

## 1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

La recommandation inaugurale sur les technologies du diabète a été publiée en 2018. Comme pour les technologies de la vie quotidienne, l'innovation et la croissance des dispositifs ont été rapides dans le

domaine des technologies du diabète. Pour examiner les technologies de plus près, ces recommandations ont été divisées en deux parties : les technologies du diabète et la surveillance du glucose et le présent chapitre qui porte sur les méthodes d'administration de l'insuline.

En la matière, les mises à jour comprennent l'apparition des stylos

connectés, moyen de faire appel à la technologie sans nécessiter de dispositifs portés sur le corps, mais les études pédiatriques sont rares. Sur un large éventail d'âges, les essais cliniques et les données de vie réelle ont clairement démontré des améliorations de la glycémie grâce à la délivrance automatisée d'insuline (DAI), en particulier durant la nuit. Ainsi, la technologie d'administration de l'insuline la plus avancée disponible, abordable et adaptée devrait être proposée aux fins de soins personnalisés. Le recours aux dispositifs d'administration d'insuline nécessite d'accorder une attention particulière aux aspects psychosociaux des soins ainsi que de dispenser une éducation structurée, mais adaptée, pour établir les bases du succès. Ces questions sont abordées plus en détail dans ce chapitre mis à jour.

## 2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

### 2.1 Principes généraux des technologies de délivrance de l'insuline

- Il est recommandé de proposer aux jeunes diabétiques la technologie d'administration de l'insuline la plus avancée disponible, abordable et adaptée à leurs besoins. **B**

### 2.2 Stylos

- Les stylos à insuline connectés ont le potentiel d'améliorer la gestion du diabète par insulinothérapie intensive avec injections quotidiennes multiples (IQM). **C**
- Les stylos connectés peuvent, le cas échéant, être proposés aux jeunes diabétiques intéressés qui préfèrent ne pas porter de dispositif sur le corps. **E**

### 2.3 Principes généraux du traitement par pompe

- Un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe) est recommandé et approprié pour les jeunes diabétiques, quel que soit leur âge. **A**
- Les défaillances du cathéter sont fréquentes avec le traitement par pompe à insuline et doivent être rapidement identifiées pour éviter l'acidocétose diabétique (ACD). **B**

#### 2.3.1 Pompes non intégrées

- Le traitement par pompe à insuline est sûr et efficace pour aider les jeunes diabétiques de type 1 (DT1) à atteindre leurs objectifs glycémiques. **A**
- Le traitement par pompe à insuline réduit les épisodes hypoglycémiques. **B**
- Les pompes à insuline réduisent les complications chroniques du DT1 dans la population jeune, même en comparaison de personnes ayant des taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) similaires sous IQM. **B**

#### 2.3.2 Pompe reliée à un capteur

- Le traitement par pompe reliée à un capteur est supérieur aux IQM avec autosurveillance glycémique (ASG) dans la réduction de l'HbA1c sans augmentation de l'hypoglycémie ou de l'hypoglycémie sévère (HS). **A**
- Le capteur doit être utilisé au moins 60 % du temps pour tirer parti de ses avantages. **A**

#### 2.3.3 Système d'arrêt hypo

- Les systèmes d'arrêt hypo réduisent la sévérité et la durée des hypoglycémies par rapport à une pompe non intégrée et une pompe reliée à un capteur, sans détérioration de la glycémie, telle que mesurée par l'HbA1c. **A**

#### 2.3.4 Système d'arrêt avant hypo

- Les systèmes d'arrêt avant hypo réduisent l'exposition aux hypoglycémies et la fréquence de celles-ci. **A**
- Les deux systèmes d'arrêt hypo et d'arrêt avant hypo n'entraînent pas une hausse des taux de glucose moyens et engendrent une confiance accrue dans la technologie, une plus grande flexibilité autour des repas et un soulagement de l'anxiété liée au diabète pour les personnes diabétiques et les soignants. **A**
- En l'absence de systèmes de DAI, la fonction d'arrêt avant hypo est fortement recommandée dans le DT1 afin d'atténuer les hypoglycémies. En cas de disponibilité limitée de technologies plus avancées, la fonction d'arrêt hypo est fortement recommandée pour toutes les personnes atteintes de DT1 afin de réduire la sévérité et la durée de l'hypoglycémie. **A**

#### 2.3.5 Système de délivrance automatisée d'insuline

- Les systèmes de DAI, également connus sous le nom de « boucle fermée » (BF), sont vivement recommandés pour les jeunes diabétiques. **A**
- Les systèmes de DAI améliorent le temps dans la plage cible (TIR) en minimisant hypoglycémies et hyperglycémies. **A**
- Les systèmes de DAI sont particulièrement utiles pour atteindre la glycémie ciblée pendant la nuit. **A**
- Si les personnes diabétiques choisissent d'utiliser des systèmes de délivrance automatisée d'insuline open source, le soutien des prestataires de soins est encouragé. **E**

### 2.4 Aspects comportementaux, psychosociaux et éducatifs à prendre en considération concernant les dispositifs d'administration d'insuline

- Il est vivement recommandé que les professionnels et éducateurs spécialistes du diabète mettent en œuvre une approche de formation standardisée lorsque de nouveaux dispositifs d'administration d'insuline sont intégrés aux soins. **C**
  - Pour des résultats optimaux, il faut conseiller aux personnes diabétiques et à leur famille d'utiliser le système de DAI comme prévu. **C**
- Accompagnez les jeunes diabétiques et leurs soignants dans la définition d'attentes réalistes en matière de résultats glycémiques et les efforts nécessaires pour une utilisation réussie des technologies de pompe à insuline. **B** Cela est particulièrement important chez les personnes dont la glycémie est sous-optimale, qui ont des difficultés à s'impliquer dans le schéma thérapeutique en place ou dont les problèmes de surmenage/d'humeur sont importants. **C** Les attentes sont notamment les suivantes :
  - La glycémie s'améliorera probablement, mais n'atteindra pas toujours l'objectif souhaité et il y aura toujours des fluctuations glycémiques, surtout après les repas.

- Il faudra s'impliquer de manière durable dans les comportements de prise en charge du diabète (y compris avec le système de DAI), en particulier au moment des repas. Les patients diabétiques doivent compter les glucides et administrer des bolus de repas pour la plupart des systèmes de DAI.
- Il faut prévoir une période d'adaptation d'environ un mois lors du passage aux nouveaux dispositifs.

### 3. INTRODUCTION

Bien que l'insulinothérapie ait plus d'un siècle, la glycémie reste sous-optimale pour de nombreuses personnes atteintes de diabète. Les données des registres internationaux du diabète soulignent que la plupart des jeunes diabétiques de type 1 n'atteignent pas les objectifs d'HbA1c de l'ISPAD.<sup>6-11</sup> De plus, l'hypoglycémie et l'hypoglycémie sévère continuent d'affecter les jeunes diabétiques de type 1.<sup>12-15</sup> Alors qu'une peur modérée de l'hypoglycémie peut être bénéfique, une peur plus importante peut empêcher les personnes diabétiques et leurs soignants d'atteindre les objectifs glycémiques.<sup>16</sup> Pourtant, des études de population montrent que la réduction de l'HbA1c n'est pas associée à un risque accru d'HS.<sup>13,17</sup> À noter qu'il a été démontré que le recours aux technologies du diabète améliorait la glycémie.<sup>10,18-23</sup> Malgré cela, l'intégration des technologies du diabète reste variable et la prise en charge des jeunes diabétiques issus de minorités ethniques et de statut socio-économique inférieur est disparate.<sup>24-29</sup> Une récente méta-analyse a mis en évidence le fait qu'une grande partie de la littérature existante sur le traitement par pompe des jeunes diabétiques de type 1 était le reflet des études menées dans les pays à revenu élevé ; seulement 38 % des études ont déclaré l'origine ethnique de la population incluse et moins de 25 % ont fourni des détails sur le statut socio-économique de la famille, la profession des parents et le niveau d'éducation ou d'alphabétisation des parents.<sup>30</sup> Pourtant, une sous-analyse de personnes appartenant à des groupes historiquement défavorisés a suggéré que l'utilisation des technologies du diabète améliorait la glycémie globale.<sup>30</sup>

Alors que la prise en charge s'est jusqu'à présent essentiellement focalisée sur l'atteinte des objectifs des recommandations de consensus pour l'HbA1c, ces dernières années, l'adoption du temps dans la plage cible (TIR) s'est généralisée pour orienter la prise de décision clinique et définir les objectifs thérapeutiques.<sup>31,32</sup> Voir les recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD, notamment le chapitre 8 sur les objectifs glycémiques et la surveillance du glucose chez l'enfant et l'adolescent diabétique et le chapitre 16 sur les technologies du diabète et la surveillance du glucose. Des études montrent une corrélation entre le temps dans la plage cible définie à 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) et la concentration d'HbA1c.<sup>33-35</sup> Les critères permettant d'évaluer la prise en charge de la maladie au-delà de la glycémie, en particulier les résultats rapportés par les patients, sont également d'une importance capitale.<sup>32</sup> Ces évaluations sont d'autant plus primordiales que les progrès initiaux du traitement du diabète ont pu involontairement alourdir le fardeau des soins et ainsi nuire à la qualité de vie et à la santé psychosociale.<sup>36-39</sup>

Ainsi, un corpus de recherche a exploré comment le fardeau de ces technologies pouvait être compensé par les bénéfices qu'elles peuvent apporter, en déterminant comment établir des attentes réalistes quant à l'aide que les nouveaux traitements peuvent fournir, ainsi que des méthodes pour s'assurer que la transition vers une technologie plus avancée soit associée à une formation appropriée sur l'utilisation des dispositifs.

En 2018, l'ISPAD a établi les premières recommandations de consensus sur les technologies du diabète.<sup>40</sup> Cependant, compte tenu de l'évolution rapide du paysage technologique, les futures moutures de ces recommandations seront divisées en deux parties. La délivrance d'insuline sera abordée dans le présent chapitre, et la surveillance du glucose avec discussion sur les mesures capillaires et la surveillance du glucose en continu (SGC) est présentée dans le chapitre 16 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les technologies du diabète et la surveillance du glucose. Les deux chapitres sont liés, mais le but du présent chapitre est de passer en revue les technologies d'administration d'insuline chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes et de fournir des conseils pratiques et des approches pour leur utilisation. Les sujets abordés sont notamment les stylos à insuline connectés, les pompes à insuline, les pompes reliées à un capteur, les fonctions arrêt hypo et arrêt avant hypo et la DAI, et débouchent sur les aspects comportementaux, psychosociaux et éducatifs à prendre en considération concernant les dispositifs d'administration d'insuline.

### 4. STYLOS À INSULINE CONNECTÉS

Les stylos à insuline restent une modalité de délivrance d'insuline préférée des jeunes diabétiques en raison de leur simplicité d'utilisation et de leur exactitude accrue par rapport aux flacons et aux seringues. Alors que le nombre d'enfants utilisant une pompe à insuline continue d'augmenter,<sup>8</sup> de nombreux enfants et adolescents ne souhaitent pas être connectés à un dispositif et préfèrent les IQM, moins visibles. La technologie des stylos a considérablement évolué ces 40 dernières années, avec notamment l'ajout d'une fonction mémoire dans certains stylos. Plus récemment, ont été développés des stylos « intelligents » ou connectés ou des capuchons de stylo qui s'apparentent à des applications pour smartphones et à des systèmes de SGC, permettant aux usagers de bénéficier de la collecte de données, d'alertes et de rappels ainsi que de calculateurs de dose tenant compte de l'insuline résiduelle.

Les données sur l'utilisation pédiatrique des stylos à insuline connectés sont limitées. Un certain nombre d'études ont rapporté un taux de satisfaction élevé et une simplicité d'utilisation des stylos avec fonction mémoire ;<sup>41-44</sup> aucune amélioration significative de la glycémie n'a toutefois été notée par rapport à l'utilisation de stylos à insuline sans cette fonction.<sup>45,46</sup> Une étude a constaté que les jeunes diabétiques âgés de 2 à 18 ans utilisant le dispositif NovoPen ECHO présentaient des taux d'auto-injection plus élevés par rapport au mode d'administration de l'insuline utilisé avant l'étude, dont seringues ou stylos conventionnels.<sup>46</sup> La littérature suggère que le capuchon de stylo compatible Bluetooth détecte exactement le dosage d'insuline et fournit au patient et à l'équipe soignante des

données utiles, y compris le niveau d'implication dans le traitement prescrit et la possibilité d'optimiser les doses d'insuline par le biais d'un examen rétrospectif du rapport.<sup>47-49</sup>

Une analyse coût-efficacité à partir de données de patients adultes a révélé que les stylos connectés pouvaient améliorer l'espérance de vie par rapport à la norme de soins, ce qui s'accompagne d'économies en raison de la fréquence moindre et de l'apparition tardive des complications.<sup>50</sup> Des études pédiatriques sont nécessaires pour déterminer l'impact des stylos connectés sur les mesures glycémiques (dont TIR et HbA1c), ainsi que la facilité d'utilisation et la satisfaction à l'égard de ces dispositifs.

#### 4.1 Aspects pratiques à prendre en considération pour les stylos connectés

Les stylos « intelligents » ou connectés évitent d'avoir à calculer les doses. En outre, la fonction d'insuline résiduelle peut réduire le risque d'hypoglycémie découlant des doses de correction accumulées trop fréquemment administrées en réponse à une hyperglycémie. Comme dans le traitement par pompe, le succès dépend de la mise à disposition ou non des informations indispensables à la programmation du calculateur de dose. Celle-ci nécessite de faire appel au facteur de correction, à l'objectif glycémique, à la durée d'action de l'insuline et aux rapports insuline-glucides. Le calculateur peut également être programmé avec des paramètres différents selon l'heure de la journée. Certains stylos connectés simplifient l'approche de couverture des repas, où la taille du repas (petit, moyen, gros) sert à sélectionner une dose d'insuline distincte à administrer. Les rappels de dose d'insuline à action prolongée, le suivi de la température et les informations sur les unités d'insuline restant dans le stylo peuvent également aider à la prise en charge quotidienne du diabète. Actuellement, un système assure le suivi des doses d'insuline à action rapide et prolongée, où l'administration est consignée, mais pas la dose réelle administrée. De nombreux stylos connectés ont des incréments par demi-unité, ce qui peut être particulièrement utile pour les jeunes enfants. Pour les jeunes diabétiques, qui font des allers-retours entre la maison et l'école, la possibilité d'avoir plusieurs stylos à insuline à action rapide appairés peut permettre de laisser un stylo à l'école. Il est essentiel de télécharger les données de ces stylos pour optimiser au mieux les doses.

## 5. POMPES À INSULINE

Le traitement par pompe à insuline est recommandé pour tous les jeunes diabétiques de type 1. Ce mode d'administration s'est avéré sûr et efficace pour les enfants, les adolescents et les adultes. En outre, le traitement par pompe est la composante fondamentale des méthodes de délivrance d'insuline plus avancées, abordées plus loin dans ce chapitre.

### 5.1 Les débuts du recours à la technologie dans la prise en charge du diabète

Le traitement par pompe à insuline a été introduit à la fin des années 1970.<sup>51-53</sup> Son intégration dans la prise en charge des jeunes

**Tableau 1.** Indications d'utilisation des pompes à insuline en pédiatrie – d'après la référence<sup>90</sup>

#### Les pompes à insuline sont recommandées pour tous les jeunes

**diabétiques.** Les facteurs spécifiques étayant la recommandation du traitement par pompe à insuline sont notamment :

- Hypoglycémies sévères récurrentes
- Fluctuations importantes du taux de glucose indépendamment de l'HbA1c
- Contrôle sous-optimal du diabète (c'est-à-dire que l'HbA1c dépasse l'objectif de 7,0 % ou que le TIR est inférieur à 70 %)
- Complications microvasculaires et/ou facteurs de risque de complications macrovasculaires
- Contrôle ciblé du métabolisme mais schéma insulinaire compromettant le mode de vie
- Jeunes enfants et surtout nourrissons et nouveau-nés
- Enfants et adolescents avec phénomène de l'aube prononcé
- Enfants ayant la phobie des aiguilles
- Adolescents enceintes, idéalement avant la conception
- Personnes sujettes à la cétose
- Sportifs de compétition

#### Contre-indications au traitement par pompe :

- Préférence de la personne diabétique de ne pas utiliser la technologie\*
- Irritation ou allergie importante de la peau rendant le port de la pompe ou du capteur difficile\*

+ Les prestataires doivent, à chaque consultation, fournir des informations sur les technologies pour évaluer le souhait éventuel de changer de mode d'administration de l'insuline.

\* Envisager l'orientation vers un dermatologue pour aider à surmonter les problèmes d'irritation cutanée.

diabétiques de type 1 était toutefois marginale jusqu'au début du XXI<sup>e</sup> siècle. Depuis, des études observationnelles et de cohorte ont montré que l'utilisation de la pompe était associée à une réduction moyenne de l'HbA1c comprise entre 0,2 et 1,1 %<sup>54-67</sup> et à une diminution des hypoglycémies cliniquement significatives<sup>54-59,62-68</sup> sans augmentation associée de l'indice de masse corporelle (IMC).<sup>54,56-67</sup> Ces données sont valables que le groupe comparateur des IDM utilise de l'insuline NPH (neutre protamine Hagedorn)<sup>54-63,66,69</sup> ou de l'insuline glargine.<sup>70-73</sup> Les essais contrôlés randomisés (ECR) évaluant l'utilisation de la pompe à insuline ont toutefois donné des résultats contradictoires, certains montrant une amélioration de la glycémie grâce à l'assistance technologique.<sup>70,71</sup> Même dans les ECR où aucune baisse de l'HbA1c n'a été observée, la poursuite de l'utilisation des dispositifs après la fin de l'étude,<sup>74-76</sup> des taux de satisfaction plus élevés rapportés<sup>77</sup> et une moindre inquiétude liée au diabète mettent en évidence que les bénéfices s'étendent au-delà des mesures glycémiques.<sup>78</sup> Il est intéressant de noter qu'une enquête prospective chez près d'un millier de jeunes diabétiques sous traitement par pompe ou IQM a révélé des taux plus faibles de rétinopathie et d'atteinte des nerfs périphériques dans le groupe traité par pompe malgré un taux d'HbA1c similaire.<sup>79</sup> Les méta-analyses ont montré des baisses de l'HbA1c moyenne<sup>80-82</sup> et une diminution des taux d'HS82 avec le traitement par pompe, ainsi

qu'une réduction de la dose d'insuline quotidienne totale.<sup>80,81</sup>

Étant donné que les personnes recrutées dans les ECR ne reflètent généralement pas la population générale des enfants atteints de DT1, les registres de vie réelle fournissent des données importantes sur les bénéfices des pompes. Dans une comparaison transversale de trois grands registres transatlantiques, à savoir le registre clinique *Type 1 Diabetes Exchange* (T1DX) des États-Unis, le registre allemand/autrichien de suivi prospectif du diabète (DPV) et le NPDA (*National Paediatric Diabetes Audit*) anglais/gallois, une analyse poolée de près de 55 000 participants pédiatriques a montré que l'utilisation de la pompe était associée à une HbA1c moyenne plus faible (pompe 8,0 ± 1,2 % contre injection 8,5 ± 1,7 %,  $p < 0,001$ ).<sup>83</sup> Les registres T1DX et DPV ont tous deux démontré une utilisation pédiatrique accrue du traitement par pompe au fil du temps.<sup>8,84</sup> Les centres SWEET (Better control in Pediatric and Adolescent Diabetes : Working to crEate CEEnTers of Reference) ont constaté que près de la moitié des 16 000 participants au registre utilisaient des pompes et que cette technologie était associée à une diminution de l'HbA1c et de la dose quotidienne d'insuline par rapport aux IQM.<sup>85</sup> Des données plus récentes ont corroboré cette conclusion.<sup>22,23</sup> Les bénéfices à long terme du traitement par pompe ont été démontrés avec une amélioration durable de la glycémie.<sup>68,86,87</sup> Par ailleurs, les données de registre ont également montré que le traitement par pompe était associé à des taux plus faibles d'HS et d'ACD.<sup>14,88,87,89</sup>

## 5.2 Instauration du traitement par pompe indépendamment de l'âge, de l'HbA1c ou de la durée de la maladie et du suivi clinique

En 2007, une recommandation de consensus sur l'utilisation du traitement par pompe chez les jeunes diabétiques de type 1 (reprise et adaptée au tableau 1) a fourni des preuves solides selon lesquelles chaque enfant atteint de DT1 devrait être sous traitement par pompe.<sup>90</sup> En effet, comme en témoignent les données accumulées présentées ci-dessus, un traitement par pompe à insuline standard est recommandé pour tous les jeunes diabétiques si l'accès à des technologies plus avancées, y compris pompe reliée à un capteur, fonctions d'arrêt hypo et d'arrêt avant hypo et DAI (décrits plus loin dans ce chapitre), est limité. En outre, le chapitre 23 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD stipule que le traitement par pompe est la modalité de délivrance d'insuline recommandée pour les enfants de moins de sept ans.<sup>91</sup> Bien que l'on s'inquiète parfois de la façon dont le personnel de la garderie, de la crèche ou de l'école s'appropriera cette technologie, une étude suggère que l'amélioration la plus importante de la glycémie avec passage au traitement par pompe a tendance à être observée chez les enfants dont les parents travaillent à l'extérieur.<sup>67</sup>

Les données démontrent que la pompe peut être utilisée avec succès chez les enfants dont la glycémie était sous-optimale avant la transition vers ce mode d'administration de l'insuline. Dans une étude portant sur 125 jeunes patients, ceux dont les taux d'HbA1c étaient les plus élevés (> 9,0 %) présentaient la plus forte diminution de l'HbA1c une fois le traitement par pompe instauré.<sup>92</sup> L'intégration immédiate du traitement par pompe dès le diagnostic s'est révélée efficace en termes d'atteinte des objectifs glycémiques.<sup>93-96</sup> L'hypothèse a été émise qu'une meilleure régulation de la glycémie

immédiatement après le diagnostic pourrait préserver la fonction des cellules  $\beta$ , mais n'est pas encore confirmée.<sup>95,97</sup>

## 5.3 Obstacles à l'adoption du traitement par pompe et facteurs prédictifs de succès

L'adoption universelle des technologies d'administration de l'insuline n'a pas eu lieu, leur mise en application étant très variable d'un centre à l'autre, même lorsque les populations sont similaires.<sup>98</sup> Une étude du Pediatric Diabetes Consortium portant sur huit centres cliniques aux États-Unis a démontré que la fréquence d'utilisation de la pompe au cours de la première année suivant le diagnostic variait de 18 % à 59 % des participants.<sup>99</sup> L'instauration du traitement par pompe dans l'année qui suit le diagnostic était plus fréquente chez les personnes ayant une assurance maladie privée, dont le foyer perçoit des revenus annuels supérieurs à 100 000 dollars américains, dont un parent a fait des études supérieures et qui sont blanches et non hispaniques.<sup>99</sup> Une étude T1DX a également fait état d'une utilisation très variable des pompes dans les différents centres et conclu que les préférences des professionnels de santé influençaient la proportion d'utilisateurs de pompes dans un centre donné.<sup>100</sup> Des conclusions similaires sur les inégalités de recours à la pompe et à la SGC chez les personnes de statut socio-économique inférieur et les disparités ethniques dans l'instauration de ces technologies ont également été décrites dans la littérature.<sup>24-29</sup> Les autres obstacles potentiels à l'adoption des technologies exprimés par les personnes atteintes de diabète étaient notamment des préoccupations concernant la taille et l'interférence du dispositif, l'efficacité thérapeutique de la technologie et, dans une moindre mesure, le poids financier de cette modalité d'administration de l'insuline.<sup>101</sup> Dans certains pays, l'absence de couverture ou une couverture incomplète par le système de soins de santé/d'assurance a probablement une influence sur les faibles taux d'adoption du traitement par pompe.<sup>83,98</sup>

## 5.4 Fréquence et causes de l'arrêt du traitement par pompe

L'arrêt du traitement par pompe est inhabituel. Au cours de la période 1995-2009, le registre DPV a constaté une érosion de seulement 4 %.<sup>102</sup> Le taux d'arrêt le plus élevé concernait les adolescents âgés de 10 à 15 ans et les plus susceptibles d'abandonner étaient les jeunes filles.<sup>102</sup> Des résultats similaires ont été observés dans une analyse du registre T1DX.<sup>103</sup> Les raisons de l'arrêt du traitement par pompe comprenaient des problèmes de portabilité (57 %), une aversion pour la pompe ou un sentiment d'anxiété (44 %) et des problèmes de contrôle glycémique (30 %).<sup>103</sup> Davantage de symptômes de dépression, tels que recueillis par le *Children's Depression Inventory*, ont également été signalés avant l'abandon de la pompe.<sup>104</sup> Ceux qui ont démarré le traitement par pompe et l'ont arrêté ( $n = 9$ ) étaient principalement des jeunes filles et les scores moyens des symptômes dépressifs ont baissé avec le passage aux IQM.<sup>104</sup> Afin d'identifier ce qui pourrait faciliter la reprise de cette technologie, les données issues de l'autodéclaration pour les patients de plus de 13 ans et des réponses des parents d'enfants de 6 à 12 ans inclus montraient qu'une amélioration des cathéters de perfusion, l'ajout des valeurs glycémiques directement dans la pompe et une évolution de certains aspects techniques de la pompe (taille réduite, étanchéité et moindre émission sonore) pourraient être des facteurs de motivation.<sup>103</sup>

### 5.5 Complications du traitement par pompe : cathéters et hypertrophie

Les événements indésirables liés aux pompes à insuline sont fréquents et comprennent notamment défaillances du cathéter, dysfonctionnements de la pompe, alarmes et autres problèmes, 40 % à 68 % des utilisateurs rencontrant de tels événements.<sup>105-109</sup>

Reste à savoir si les canules en acier ou les cathéters souples en téflon sont idéaux et si certains cathéters conviennent mieux selon l'âge de l'utilisateur ou l'habitus individuel. Étant donné que les canules en acier sont moins susceptibles de se plicaturer ou de se déloger, elles pourraient être appropriées pour les très jeunes enfants. La principale préoccupation est l'occlusion complète ou partielle ou le délogement, ce qui interrompt l'administration d'insuline et expose au risque d'une acidocétose. Les stratégies de détection des cathéters défectueux continuent d'être explorées et comprennent des algorithmes de détection des pannes où les taux de glucose du capteur et la quantité d'insuline délivrée par le système servent à détecter ou à prédire une défaillance du cathéter<sup>110,111</sup> et, plus récemment, la possibilité de faire appel à des moniteurs de cétones en continu sous-cutanés.<sup>112</sup>

Certaines études ont documenté un risque d'ACD deux à cinq fois plus élevé chez les patients sous traitement par pompe.<sup>113,114</sup> L'éducation sur le risque d'ACD et la prise en charge des hyperglycémies persistantes est un élément essentiel pour éviter ces problèmes. Souvent, une ACD légère peut rapidement s'améliorer grâce à l'administration d'insuline supplémentaire à l'aide d'une seringue ou d'un stylo dès la survenue de l'hyperglycémie et de l'hypercétonémie/cétonurie.<sup>115</sup> Voir le chapitre 13 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur l'acidocétose diabétique et l'état hyperglycémique hyperosmolaire pour de plus amples informations. Certains ont exploré l'utilisation concomitante d'une petite dose d'insuline basale, comme la glargine, pour aider à minimiser la probabilité de cette complication.<sup>116</sup>

La lipohypertrophie, ou accumulation de graisse au niveau du site d'administration de l'insuline, est un autre problème fréquemment rencontré dans le traitement par pompe.<sup>117</sup> La lipo-atrophie, c'est-à-dire la perte de graisse au niveau des sites de perfusion d'insuline, est moins fréquente et plus souvent observée chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes multiples concomitantes.<sup>118</sup> Les deux conditions sont classées comme lipodystrophies. Une étude transversale chez des enfants et des adolescents atteints de DT1 a démontré un risque plus élevé de ces conditions lorsque les auto-anticorps anti-insuline étaient plus élevés.<sup>119</sup> La lipodystrophie peut avoir un impact sur la façon dont l'insuline est absorbée et donc entraîner une détérioration de la glycémie. Pour éviter cela, il est recommandé d'effectuer une rotation des sites d'insertion du cathéter. Une fois détectées les régions du corps concernées, il faut éviter d'y insérer des cathéters pour permettre la guérison des tissus qui prend souvent plusieurs mois. Voir le chapitre 19 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les autres complications et affections associées chez l'enfant et l'adolescent atteint de diabète de type 1. Il est intéressant de noter que l'insertion d'un capteur de SGC dans une zone lipohypertrophiée n'a pas d'impact sur l'exactitude du capteur.<sup>120</sup> Ainsi, bien que les tissus lésés ne soient pas utilisés pour la perfusion d'insuline, le capteur peut être inséré dans la région lipohypertrophiée.

Enfin, avec l'exposition répétée aux adhésifs des dispositifs médicaux, une irritation de la peau est fréquente. Dans une étude où des examens dermatologiques complets ont été effectués, des réactions eczémateuses localisées au niveau du site d'insertion de la canule de perfusion ont été observées chez 14 % des jeunes

**Tableau 2.** Consignes de base pour la mise en place du traitement par pompe à insuline.

#### **Dose quotidienne totale (DQT) avant l'instauration de la pompe**

- Sert généralement à déterminer les réglages initiaux de la pompe
- Envisager de réduire la DQT au départ chez les personnes qui sont à leurs objectifs glycémiques ou chez les jeunes diabétiques ayant des hypoglycémies fréquentes ou sévères

#### **Proportion d'administration d'insuline basale versus bolus**

- Chez les enfants plus âgés et les adolescents, s'attendre à une répartition 50/50
- Chez les enfants de moins de 7 ans, l'administration d'insuline basale peut représenter environ 30 à 35 % de la DQT1

#### **Détermination des débits basaux**

- Prendre la quantité à administrer comme quantité basale (c.-à-d. 50 % de la DQT) et la diviser par 24 pour le nombre d'heures par jour (p. ex., si l'insuline basale quotidienne est de 20 unités, le débit sera fixé à 0,8 U/h).
- Les enfants de moins de sept ans peuvent avoir des besoins plus élevés en insuline basale entre 21 h 00 et minuit et des débits basaux plus faibles tôt le matin avant le petit déjeuner2
- Les adolescents peuvent avoir besoin d'une augmentation des débits basaux tôt le matin pour contrer le phénomène de l'aube2,3

#### **Détermination des facteurs de correction/facteurs de sensibilité à l'insuline**

- Si des facteurs de correction étaient utilisés avant la transition vers la pompe, commencer avec les facteurs habituels
- Sinon, pour déterminer un facteur de correction, diviser 1800 par la DQT si les valeurs de glucose sont en mg/dl (ou diviser 100 par la DQT si les valeurs de glucose sont en mmol/l). En fonction de la sensibilité à l'insuline, la règle des 1800 peut être ajustée à la hausse (2000/DQT) pour les personnes insulinosensibles ou à la baisse (1500/DQT) pour celles qui sont plus insulino-résistantes

#### **Détermination des rapports insuline-glucides**

- Si des rapports insuline-glucides étaient utilisés avant la transition vers la pompe, commencer avec les facteurs habituels
- Sinon, déterminer le ratio en divisant 500 par la DQT
- Les jeunes enfants peuvent avoir besoin d'une couverture des repas plus agressive et une règle de 350 peut être employée4,5

#### **Surveillance étroite après l'instauration**

- Utiliser les données de glucose du capteur en accordant une attention particulière aux valeurs avant et deux heures après le repas pour faciliter l'adaptation des doses d'insuline. Pour ceux qui utilisent des valeurs capillaires, vérifier la glycémie avant et deux heures après le repas pour orienter l'adaptation des doses
- Utiliser les valeurs de glucose du capteur pendant la nuit pour évaluer les débits basaux nocturnes. Pour ceux qui utilisent l'ASG, envisager de se tester la nuit à minuit et à 3 h 00 pour évaluer les débits basaux nocturnes

### Une implication optimale dans le traitement par pompe comprend ce qui suit

- Administration de bolus pour l'apport glucidique, idéalement avant de manger
- Bonne compréhension du traitement de l'hypoglycémie# → 10-15 g de glucides à action rapide par voie orale. Il peut être nécessaire de le réduire à 5-10 g pour les systèmes d'arrêt hypo, d'arrêt avant hypo ou de DAI
- Remplacement du cathéter au moins tous les trois jours
- L'utilisation de la SGC sur la durée entraînera des performances optimales des systèmes qui intègrent les données de glucose du capteur pour modifier la délivrance d'insuline (arrêt hypo, arrêt avant hypo, DAI, etc.)

# Voir le chapitre 11 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la gestion de l'hypoglycémie chez l'enfant et l'adolescent diabétique.

diabétiques<sup>121</sup> et une enquête menée auprès de 143 jeunes patients a révélé que près de la moitié de la cohorte signalait un eczéma non spécifique.<sup>122</sup> Pour plus d'informations sur les problèmes cutanés, voir le chapitre 19 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les autres complications et affections associées chez l'enfant et l'adolescent atteint de diabète de type 1.

## 5.6 Aspects pratiques à prendre en considération avec le traitement par pompe

Étant donné que le traitement par pompe constitue la base d'autres technologies avancées d'administration de l'insuline, les bénéfices et les problèmes susmentionnés peuvent également s'appliquer aux technologies abordées dans les sections suivantes.

### 5.6.1 Formation des prestataires de soins

Les cliniciens doivent bénéficier d'une formation sur les dispositifs pour se sentir compétents et à l'aise avec les technologies du diabète. Pourtant, une enquête menée auprès d'endocrinologues pédiatriques aux États-Unis et au Canada a révélé que seulement 14,7 % avaient reçu une formation formelle sur les pompes à insuline et la SGC.<sup>123</sup> Une étude ultérieure en Amérique du Nord a fait appel à des vignettes basées sur des cas avec 20 questions à choix multiples sur la SGC ou le traitement par pompe envoyées à des endocrinologues pédiatriques (n = 64) par courrier électronique ou par l'intermédiaire d'une application mobile.<sup>124</sup> Les deux vecteurs ont permis d'accroître l'évaluation de la base de connaissances avant et après le test et les participants ont trouvé cette méthode d'apprentissage intéressante.<sup>124</sup> Ainsi, les prestataires de soins pourraient être formés à ces technologies grâce à des modules d'apprentissage en ligne en autonomie. Les cliniciens, s'ils ne se tiennent pas informés des progrès technologiques, pourraient involontairement faire obstacle à l'adoption des dispositifs et à leur utilisation optimale.

### 5.6.2 Supports d'éducation

Pour contribuer à l'information des familles sur les différentes modalités d'administration de l'insuline, des guides simplifiés peuvent

venir compléter les conversations cliniques. L'une de ces ressources est *The Simple Guides* (<https://www.uscdiabetes.com/simple-guides>), gratuite et disponible en anglais et en espagnol. Une autre est disponible en français (<https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/la-pompe-a-insuline/>).

Durant la préparation du passage des IQM à la pompe à insuline, l'une des premières étapes consiste à demander à la personne diabétique et à sa famille de sélectionner le modèle de pompe qu'elles souhaitent utiliser si la couverture de leur assurance ou la disponibilité géographique ne leur impose pas un choix. Sont utiles pour cela les graphiques et la littérature décrivant les différences entre les modèles. Les ressources en ligne (en anglais) comprennent notamment le Consumer Guide de l'*American Diabetes Association* (<https://consumerguide.diabetes.org>), *Diabetes Wise* (<https://diabeteswise.org>) ou le programme Panther (<https://pantherprogram.org>). La sélection de la pompe doit reposer sur les fonctionnalités souhaitées par la personne diabétique et sa famille, parallèlement aux conseils fournis par les membres de l'équipe clinique. Dans certains systèmes de santé, les diabétiques peuvent ne pas avoir le choix.

### 5.6.3 Instauration du traitement par pompe

En règle générale, les réglages initiaux de la pompe doivent découler de la dose d'insuline quotidienne totale du patient. Le tableau 2 fournit quelques suggestions pour les réglages initiaux de la pompe. Au moment de l'introduction de la pompe, il est également essentiel d'informer les familles sur les risques associés, notamment la défaillance potentielle du cathéter et la décompensation métabolique qui en résulte.<sup>125</sup> Diess *et al.* proposent un cadre de référence utile pour optimiser la transition.<sup>126</sup> Pour les très jeunes enfants ou ceux ayant des besoins en insuline minimes, l'insuline diluée peut servir à administrer avec précision de très petites quantités d'insuline.<sup>127-130</sup> Pour de plus amples informations, voir le chapitre 23 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge du diabète chez les enfants avant six ans et le chapitre 9 sur l'insulinothérapie chez l'enfant et l'adolescent diabétique.

Divers facteurs ont été associés à la réussite du traitement par pompe. Il s'agit notamment d'un plus grand nombre de débits basaux préprogrammés (corrélés avec des taux d'HbA1c plus faibles),<sup>131</sup> la corrélation du nombre total de bolus administrés quotidiennement avec le taux d'HbA1c atteint et l'administration de l'insuline basale représentant moins de 50 % de la dose quotidienne totale. Il est essentiel d'encourager les personnes diabétiques et leur famille à prendre soin d'elles.<sup>132,133</sup> Il convient de souligner à chaque consultation l'importance des annonces de repas.

### 5.6.4 Fonctions avancées des pompes

Les fonctions avancées du traitement par pompe incluent la possibilité de définir des débits basaux temporaires qui ajustent le débit basal habituel programmé pour des variations quotidiennes uniques de la sensibilité à l'insuline. Cela englobe une réduction de l'insuline administrée en prévision d'une activité physique ou une augmentation des doses en cas de maladie intercurrente par exemple. Des débits basaux temporaires, dont l'interruption complète de l'administration d'insuline basale, peuvent aider à atténuer l'hypoglycémie

associée à l'exercice.<sup>134</sup> De même, différents schémas de débit basal préprogrammés peuvent être utilisés en prévision de périodes où la sensibilité à l'insuline varie, par exemple pendant les menstruations.

Des bolus d'insuline peuvent aussi être administrés de diverses manières pour tenir compte de la composition des produits alimentaires : 1) immédiatement, sous forme de bolus standard ou normal, 2) lentement sur une certaine durée, à savoir bolus prolongé ou carré ou 3) une combinaison des deux, c'est-à-dire un bolus mixte ou duo.<sup>1</sup> Les bolus prolongés ou mixtes pourraient permettre de mieux gérer les aliments riches en matières grasses, car la hausse de la glycémie après le repas sera retardée par les matières grasses. Pour le bolus prolongé, l'utilisateur définit la durée de la prolongation tandis que, pour les bolus mixtes, il choisit non seulement la durée de la prolongation, mais aussi la quantité à administrer à l'avance (par exemple, 40 % du bolus immédiatement et les 60 % restants sur une période de quatre heures). Les pompes peuvent également diminuer l'administration d'insuline en bolus en fonction de la proportion d'insuline du dernier bolus encore « active », ce qui peut réduire la probabilité d'hypoglycémie sévère post-bolus.

### 5.6.5 Passage en revue des données pour optimiser la prise en charge

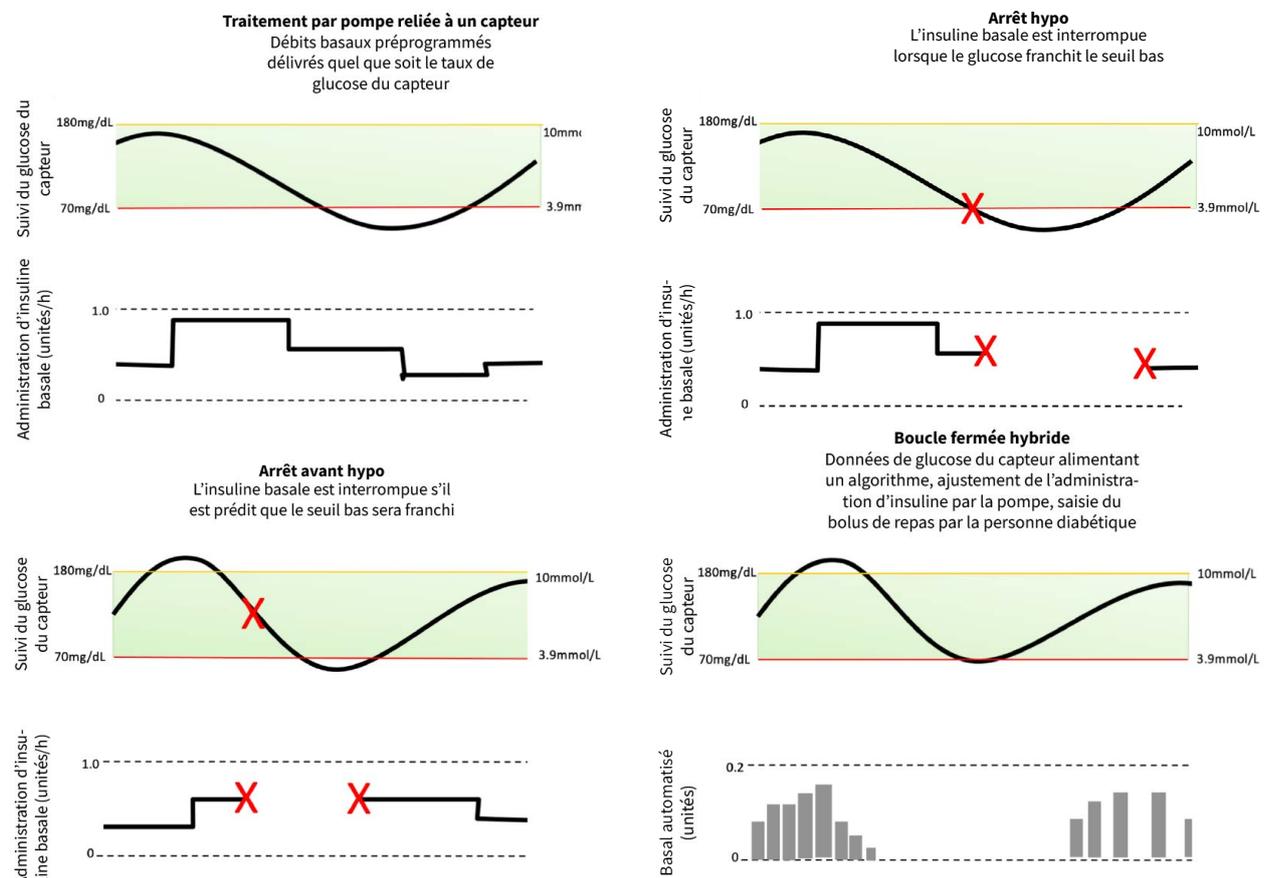
Puisque les données des pompes à insuline peuvent être téléchargées

ou, plus récemment, sont disponibles dans le cloud, les consultations au cabinet peuvent être plus productives grâce à l'abondance des données fournies. En plus de déterminer si les réglages de la pompe doivent être optimisés, ces rapports servent de base aux cliniciens pour entamer une conversation sur l'implication dans les soins. Grâce aux informations concernant le nombre de bolus par jour ou la quantité moyenne de glucides saisis par jour, il est possible de fournir des instructions plus structurées sur l'utilisation des bolus de repas. En outre, la fréquence consignée des changements de cathéter aident les prestataires de soins à aborder les recommandations concernant le remplacement du cathéter et l'importance de la rotation des sites. Pour de plus amples informations sur la prestation de soins, voir le chapitre 7 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge ambulatoire du diabète chez l'enfant et l'adolescent.

## 6. TRAITEMENT PAR POMPE RELIÉE À UN CAPTEUR

Il s'agit d'une pompe à insuline conventionnelle combinée à la SGC ou « augmentée » par la SGC (figure 1). Pour de plus amples détails sur la SGC, voir le chapitre 16 des recommandations de consensus

**Figure 1.** Évolution des technologies d'administration d'insuline utilisées dans la prise en charge clinique. Le suivi du glucose du capteur est représenté en noir et le temps dans la plage cible de 3,9 à 10 mmol/l (70 à 180 mg/dl) est représenté en vert. L'insuline basale distincte administrée est indiquée en unités/heure dans le volet inférieur pour chaque technologie, excepté pour les systèmes en boucle fermée hybride qui délivrent une insuline basale automatique représentée par les barres grises. Les « X » rouges indiquent le taux de glucose au moment où l'insuline est suspendue, ainsi que le début et la fin de la période de suspension sur le graphique représentant l'administration d'insuline basale.



2022 de l'ISPAD sur les technologies du diabète et la surveillance du glucose. Grâce aux valeurs de SGC visualisées sur un lecteur distinct ou un smartphone ou à l'intégration directe des valeurs de glucose du capteur sur la pompe à insuline, le traitement par pompe reliée à un capteur fournit des données sur lesquelles il est possible d'agir au lieu de se fier à des mesures capillaires ponctuelles. Par exemple, si une valeur de glucose du capteur atteint un seuil d'alerte élevé, un bolus de correction peut être administré. Ainsi, bien qu'une pompe reliée à un capteur ne permette pas l'administration d'insuline automatisée, elle fournit la structure sur laquelle les systèmes intégrés sont construits.

### 6.1 Une plateforme unique : les débuts du traitement par pompe reliée à un capteur

Le premier ECR de six mois comparant la pompe reliée à un capteur au traitement par pompe à insuline mené chez des participants âgés de 12 à 72 ans a montré des baisses similaires de l'HbA1c, néanmoins associées à une augmentation significative de l'exposition aux hypoglycémies chez ceux randomisés dans le groupe pompe à insuline avec ASG.<sup>135</sup> Pour le groupe pompe reliée à un capteur, l'utilisation du capteur plus de 60 % du temps était associée à une réduction de l'HbA1c.<sup>135</sup>

L'étude STAR 3 (*Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction*) a comparé la pompe reliée à un capteur aux IQM et à l'ASG sur une période d'un an chez des participants atteints de DT1 n'ayant jamais utilisé de dispositif, dont 74 adolescents (âgés de 13 à 18 ans) et 82 enfants (âgés de 7 à 12 ans).<sup>136-138</sup> Le groupe pompe reliée à un capteur présentait une réduction soutenue plus importante de l'HbA1c, moins de temps passé en hyperglycémie et une variabilité glycémique réduite.<sup>138</sup> Les taux d'HS et d'ACD étaient relativement faibles et ne différaient pas entre les groupes. À noter que l'atteinte des objectifs était directement liée à la durée de port du capteur et plus importante dans la cohorte des enfants (7 à 12 ans) qui utilisaient le capteur une fois et demie de plus que les adolescents (13 à 18 ans).<sup>138</sup> L'impact crucial de l'utilisation régulière des capteurs a été repris dans d'autres essais.<sup>139</sup> Des données récentes démontrent que chaque hausse de 10 % de la fréquence d'utilisation des capteurs est associée à une augmentation de 1,1 % du TIR et à une diminution de 1,0 % du temps au-dessus de la cible > 10 mmol/l (180 mg/dl).<sup>140</sup>

Bien que la pompe reliée à un capteur coûte plus cher que la pompe à insuline conventionnelle, les bénéfices cliniques supplémentaires et les années de vie ajustées en fonction de la qualité qu'elle procure justifient de considérer le bon rapport coût-bénéfices de ce traitement à condition qu'il s'inscrive dans la durée.<sup>141,142</sup>

La pompe reliée à un capteur génère une mine d'informations à partir desquelles les doses d'insuline peuvent être optimisées. Cependant, l'amélioration de la glycémie repose sur la réponse de l'utilisateur ou d'un soignant aux données de glucose du capteur pour adapter l'insuline ou d'autres aspects des soins. Traditionnellement, cela se faisait avec l'aide d'un professionnel de santé. Plus récemment, l'on a fait appel à des algorithmes automatisés pour ajuster les paramètres de la pompe. L'ECR ADVICE4U conçu pour évaluer l'utilisation d'un système automatisé d'aide à la décision reposant sur l'intelligence artificielle a montré la non-infériorité de l'outil d'aide à la décision par rapport à l'adaptation des doses d'insuline par le

prestataire de soins dans une cohorte de 108 participants âgés de 10 à 21 ans.<sup>143</sup>

## 7 D'ARRÊT HYPO

### 7.1 Réduction de la sévérité et de la durée des hypoglycémies

Grâce à l'intégration des données de SGC dans un algorithme sur une pompe à insuline, il est possible de modifier la délivrance d'insuline en fonction des mesures de glucose du capteur. Le système d'arrêt hypo peut interrompre l'administration d'insuline lorsque le glucose du capteur atteint un seuil bas programmé (figure 1). L'interruption dure deux heures en l'absence d'intervention de l'utilisateur, mais la pompe peut être redémarrée manuellement à tout moment. La fonction d'arrêt hypo est facultative et la pompe fonctionne normalement si la fonction est désactivée, si les données de glucose du capteur ne sont pas disponibles ou si la valeur de glucose du capteur est supérieure à la valeur seuil prédéterminée.<sup>144,145</sup> Les données de faisabilité sur l'efficacité et la sécurité de la fonction d'arrêt hypo issues des premières études sur la boucle fermée ont démontré que l'interruption de l'administration d'insuline atténuait le risque d'hypoglycémie.<sup>137,146</sup> Les systèmes d'arrêt hypo réduisent le risque d'hypoglycémie, ce qui peut faciliter l'implication des utilisateurs dans l'administration de bolus.

Les bénéfices du système d'arrêt hypo ont d'abord été démontrés en vie réelle grâce à l'étude à domicile ASPIRE (**A**utomation to **S**imulate **P**ancreatic **I**nsulin **R**esponse) qui regroupait des participants atteints de DT1 et âgés de 16 à 70 ans. Avec le système d'arrêt hypo, les mesures du capteur inférieures à 3,9 mmol/l (70 mg/dl), à 3,3 mmol/l (60 mg/dl) et à 2,8 mmol/l (50 mg/dl) étaient significativement réduites, sans détérioration de la glycémie telle que mesurée par l'HbA1c.<sup>147</sup> De plus, les taux de glucose restaient stables même deux heures après l'interruption d'insuline nocturne.<sup>147</sup> Un autre ECR incluant des personnes atteintes de DT1 plus jeunes (l'âge moyen des utilisateurs de pompes était de 19,7 ans contre 17,4 ans dans le groupe arrêt hypo) dont la perception des hypoglycémies était altérée a également montré que la fonction d'arrêt hypo réduisait le taux d'hypoglycémies sévères et modérées.<sup>148</sup> Alors qu'il y avait six événements d'HS dans le groupe témoin utilisant pompe à insuline et ASG, il n'y en avait aucun dans le bras arrêt hypo.<sup>148</sup> Les hypoglycémies nocturnes diminuaient sans augmentation de l'HbA1c ou des épisodes d'ACD.<sup>148</sup> Des études observationnelles de vie réelle exploitant les données téléchargées sur CareLink, où l'âge était autodéclaré et plus de la moitié des participants avaient moins de 15 ans, ont corroboré les résultats de l'ECR montrant les bénéfices de l'arrêt hypo par rapport à la pompe reliée à un capteur.<sup>149</sup>

Le risque potentiel d'hyperglycémie ou d'ACD en raison de l'interruption de l'insuline en réponse à des lectures inexacts des capteurs était une préoccupation avant l'autorisation des dispositifs avec arrêt hypo. Cette préoccupation a été abordée dans une étude où l'administration d'insuline nocturne était interrompue pendant deux heures de manière préprogrammée pour les personnes à domicile à condition que la glycémie avant le coucher soit inférieure à 16,7 mmol/l (300 mg/dl) et que le bêta-hydroxybutyrate soit inférieur à 0,5 mmol/L.<sup>150</sup> Au total, 118 nuits avec interruption et 131 nuits sans

**Tableau 3.** Études sur la délivrance automatisée d'insuline (DAI) qui ont recruté des enfants très jeunes, des enfants et des adolescents.

Système de DAI	Durée et plan de l'étude	Groupe comparateur/ collecte de données initiales sur	Population	Inclusion	Résultats glycémiques évalués	Différence [entre les groupes ou par rapport à l'inclusion]
Enfants très jeunes						
Medtronic 670G <sup>190</sup>	Étude à bras unique de trois mois	Pompe ou pompe reliée à un capteur à l'inclusion	N = 46 Âge = 4,6 ± 1,4 an	HbA1c 8,0 ± 0,9 % TIR 55,7 ± 13,4	HbA1c 7,5 ± 0,6 % TIR 63,8 ± 9,4 %	Δ HbA1c -0,5 % Δ TIR +8,1 %
CamAPS <sup>181</sup>	Essai croisé randomisé de 16 semaines par traitement, deux périodes	BFH	N = 74 [N = 39 BFH et N = 35 pompe reliée à un capteur premier groupe] Âge 5,6 ± 1,6 an	HbA1c 7,3 ± 0,7 % TIR 61,2 ± 10,1 %	HbA1c 6,6 ± 0,6 % TIR 71,6 ± 5,9 %	Δ HbA1c -0,4 % Δ TIR +8,7 % [différences appariées]
Medtronic 670G <sup>189</sup>	Essai croisé, randomisé et contrôlé, huit semaines par traitement	BFH	N = 18 Âge 5,4 ± 1,1 an	HbA1c 7,0 ± 0,7 % TIR 65,9 ± 12,6 %	HbA1c 6,7 ± 0,3 % TIR 72,7 ± 6,1 %	Δ HbA1c -0,3 % par rapport à l'inclusion Δ TIR +6,8 % par rapport à l'inclusion
OmniPod 5 <sup>196</sup>	Étude à bras unique de trois mois	Pompe reliée à un capteur	N = 105 Âge 10,8 ± 1,8 an	HbA1c 7,9 ± 0,8 % TIR 56,2 ± 11,4 %	HbA1c 6,8 ± 0,3 % TIR 67,5 ± 9,6 %	Δ HbA1c -0,55 Δ TIR +10,9 %
Enfants (6 à 13 ans)*						
Medtronic 670 G <sup>195</sup>	Étude à bras unique de trois mois	Pompe ou pompe reliée à un capteur à l'inclusion	N = 105 Âge 10,8 ± 1,8 an	HbA1c 7,9 ± 0,8 % TIR 56,2 ± 11,4 %	HbA1c 7,5 ± 0,6 % TIR 65,0 ± 7,7 %	Δ HbA1c -0,4 % Δ TIR +8,8 %
Medtronic 670G <sup>189</sup>	Essai croisé, randomisé et contrôlé, huit semaines par traitement	BFH	N = 20 Âge 11,6 ± 1,7 an	HbA1c 7,7 ± 0,9 % TIR 55,1 ± 11,6 %	HbA1c 7,1 ± 0,5 % TIR 69,1 ± 7,8 %	Δ HbA1c -0,6 % par rapport à l'inclusion Δ TIR +14 %
OmniPod 5 <sup>191</sup>	Étude à bras unique de trois mois	Pompe reliée à un capteur	N = 112 Âge 10,3 ± 2,2 ans	HbA1c 7,67 ± 0,95 % TIR 52,5 ± 15,6 %	HbA1c 6,99 ± 0,63 TIR 68,0 ± 8,1 %	Δ HbA1c -0,71 % Δ TIR +15,6 %

Tableau 3. Suite à la page suivante

DiabeLoop Generation 1 (DBLG1) <sup>188,269</sup>	Étude croisée de six semaines [phase ambulatoire]	BFH	N = 17 Âge 8,2 ±1,6 ans	HbA1c 7,2 ±0,5 % TIR s/o	HbA1c s/o TIR 66,2 ±1,5 %	ΔHbA1c s/o ΔTIR +7,5 %
Tandem Control IQ185 <sup>185</sup>	ECR de 16 semaines, groupe parallèle	BFHA	N = 78 Âge 11,3 ±2,0 ans	HbA1c 7,6 ±1,0 % TIR 53 ±17 %	HbA1c 7,0 ±0,8 % TIR 67 ±10 %	ΔHbA1c -0,5 % ΔTIR +5,5 % From baseline <b>Adolescent cohort</b> ΔHbA1c -0,6 % ΔTIR +6,8 % From baseline ΔHbA1c -0,4 % ΔTIR +11 %
Adolescents et adultes (> 14 ans)						
Medtronic 670G <sup>193,194</sup>	Étude à bras unique de trois mois	Pompe ou pompe reliée à un capteur	N = 124 Âge 21,7 ans <b>Cohorte d'adolescents</b> N = 30 Âge 16,5 ±0,9 an	HbA1c 7,4 ±0,9 % TIR 66,7 ±12,2 % <b>Cohorte d'adolescents</b> HbA1c 7,7 ±0,84 % TIR 60,4 ±10,9 %	HbA1c 6,9 ±0,6 % TIR 72,2 ±8,8 % <b>Cohorte d'adolescents</b> HbA1c 7,1 ±0,6 % TIR 67,2 ±8,2 %	ΔHbA1c -0,5 % ΔTIR +5,5 % par rapport à l'inclusion <b>Cohorte d'adolescents</b> ΔHbA1c -0,6 % ΔTIR +6,8 % par rapport à l'inclusion
Medtronic 670G vs BFHA <sup>186</sup>	Essai croisé randomisé de 12 semaines par traitement, deux périodes	BFHA  BFH (Medtronic 670G)	N = 113 Âge 19 ±4 ans	HbA1c 7,9 ±0,7 % TIR 57 ±12 %	HbA1c 7,4 ±0,8 % TIR 67 ±8 %  HbA1c 7,6 ±0,6 % TIR 63 ±8 %	ΔHbA1c -0,5 % ΔTIR +10 % par rapport à l'inclusion ΔHbA1c -0,3 % ΔTIR +6 % par rapport à l'inclusion

**Tableau 3.** Suite à la page suivante

Medtronic 780G <sup>197</sup>	Essai croisé randomisé de 12 semaines par traitement, deux périodes	BFHA	N = 60 Âge 23,5 ans	HbA1c 7,6 TIR 59,0 ±10,4	HbA1c s/o TIR 70,4 ±8,1 %	ΔHbA1c s/o Δ TIR +14,4 % [différence appariée]
		Arrêt avant hypo			HbA1c s/o TIR 57,0 ±11,7 %	
Medtronic 780G BFHA <sup>198</sup>	Étude à bras unique de trois mois	Inclusion avec pompe, pompe reliée à un capteur ou BFH	N = 157 Âge 38,3 ±17,6 ans <b>Cohorte d'adolescents</b>	HbA1c 7,5 ±0,8 % TIR 68,8 ±10,5 %	HbA1c 7,0 ±0,5 % TIR 74,5 ±6,9 %	ΔHbA1c -0,5 % ΔTIR +5,7 %
			N = 39 Âge 16,2 ±2,1 ans	<b>Cohorte d'adolescents</b> HbA1c 7,6 ±0,8 % TIR 62,4 ±9,9 %	<b>Cohorte d'adolescents</b> HbA1c 7,1 ±0,6 % TIR 72,7 ±5,6 %	Cohorte d'adolescents ΔHbA1c -0,5 % ΔTIR +10,4 %
Cambridge MPC (pompe Medtronic 640G et capteur Enlite 3) <sup>183</sup>	Essai contrôlé randomisé de trois mois à deux bras	BFH	N = 46 Âge : 22 (tranche 13-36) ans	HbA1c 8,0 ±0,6 % TIR 52 ±10 %	HbA1c 7,4 ±0,6 % TIR 65 ±8 %	ΔHbA1c -0,36 % Δ TIR +10,8 %
		Pompe reliée à un capteur	N = 40 (témoins) Âge : 21 (tranche 11-36) ans	HbA1c 7,8 ±0,6 % TIR 52 ±9 %	HbA1c 7,7 ±0,5 % TIR 54 ±9 %	
Tandem Control IQ <sup>184</sup>	Essai contrôlé randomisé de six mois	BFHA	N = 112 Âge 33 ±16 ans	HbA1c 7,4 ±0,96 % TIR 61 ±17 %	HbA1c 7,06 ±0,79 % TIR 71 ±12 %	ΔHbA1c -0,33 % Δ TIR +11 %
		Pompe reliée à un capteur	N = 56 Âge 33 ±17 ans	HbA1c 7,4 ±0,76 % TIR 59 ±14 %	HbA1c 7,39 ±0,92 % TIR 59 ±14 %	
Omnipod 5 <sup>191</sup>	Étude à bras unique de trois mois	IQM, pompe, pompe reliée à un capteur ou BFH	N = 128 Âge 36,9 ±13,9 ans	HbA1c 7,16 ±0,86 % TIR 64,7 ±16,6 %	HbA1c 6,78 ±0,68 % TIR 73,9 ±11,0 %	ΔHbA1c -0,38 % ΔTIR +9,3 %
Diabeloop Generation 1 (DBLG1) <sup>187</sup>	Essai croisé randomisé de 12 semaines par traitement, deux périodes	BFH	N = 63 Âge 48,2 ±13,4 ans	HbA1c 7,6 ±0,9 % TIR s/o	ΔHbA1c par rapport à l'inclusion -0,29 % TIR 68,5 ±9,4 %	ΔHbA1c -0,15 % Δ TIR +9,2 % [différence appariée]
		Pompe reliée à un capteur			ΔHbA1c par rapport à l'inclusion -0,14 % TIR 59,4 ±10,2 %	

BFH, boucle fermée hybride ; BFHA, boucle fermée hybride avancée ; DAI, délivrance automatisée d'insuline ; IQM, injections quotidiennes multiples ; TIR, temps dans la plage cible 3,9 à 10 mmol/l (70 à 180 mg/dl) ;

HbA1c, hémoglobine A1c.

ΔHbA1c et ΔTIR indiquent la différence par rapport à l'inclusion ou entre les groupes de l'HbA1c et du temps dans la plage cible 3,9 à 10 mmol/l (70 à 180 mg/dl), respectivement.

\* Pour les études incluant la tranche d'âge de 6 à 13 ans dont les données sont limitées, les données sont regroupées avec celles des adolescents/adultes.

interruption ont été incluses.<sup>150</sup> Les variations étaient importantes en termes de glycémie à jeun, mais les taux moyens des nuits avec interruption n'étaient supérieurs que de 2,8 mmol/l (50 mg/dl) à ceux des nuits sans interruption. Les taux sanguins de bêta-hydroxybutyrate étaient légèrement plus élevés le matin suivant l'interruption de l'insuline, mais la différence n'était pas statistiquement significative.<sup>150</sup> Cela laisse entendre que la fonction d'arrêt hypo est sûre même face à des mesures de glucose du capteur potentiellement inexactes.<sup>150</sup>

Bien que des traitements par pompe à insuline avancés soient maintenant disponibles et incluent les systèmes d'arrêt avant hypo et de DAI décrits ci-après, il faut savoir que ces pompes sophistiquées ne sont pas disponibles dans tous les pays et peuvent ne pas être couvertes par certains régimes de santé/d'assurance. Dans ces circonstances, lorsque des pompes à insuline avec arrêt hypo sont disponibles, cette modalité de délivrance d'insuline est à privilégier. Des études ont montré que la fonction d'arrêt hypo a un bon rapport coût-efficacité et doit être envisagée notamment en cas de risque élevé d'hypoglycémie, d'altération de la perception des hypoglycémies ou de peur de l'hypoglycémie susceptible d'entraîner des difficultés à atteindre les objectifs glycémiques.<sup>151-153</sup>

## 8. SYSTÈMES D'ARRÊT AVANT HYPO

### 8.1 Atténuation des hypoglycémies : les bénéfices de la fonction d'arrêt avant hypo

Les systèmes d'arrêt avant hypo interrompent l'administration d'insuline basale pour prévenir l'hypoglycémie (figure 1). Différents systèmes sont disponibles ; tous ne disposent cependant pas de preuves publiées d'une utilisation réussie et, par conséquent, seuls sont recommandés les systèmes disposant de données publiées revues par les pairs.<sup>154</sup> Les premiers prototypes de systèmes d'arrêt avant hypo nécessitant un ordinateur portable au chevet du patient ont montré les bénéfices des interruptions prédictives de l'insuline<sup>155-157</sup> et mis en évidence la sécurité d'un système d'arrêt avant hypo, car la fréquence de la cétose matinale, définie comme un bêta-hydroxybutyrate inférieur à 0,6 mmol/l, ne différait pas entre arrêt avant hypo et pompe reliée à un capteur.<sup>158,159</sup> Cela confirme qu'il n'est pas nécessaire de vérifier quotidiennement les cétones chez les personnes utilisant des systèmes d'arrêt avant hypo. En revanche, les cétones doivent être mesurées lorsque le glucose est élevé en permanence ou en cas de maladie, ce même conseil étant donné à toute personne sous traitement par pompe.

Les systèmes MiniMed™ 640G, 670G, 770G et 780G (Medtronic, Northridge, Californie) sont tous dotés de la fonction d'arrêt avant hypo qui interrompt l'administration d'insuline s'il est prédit que le glucose du capteur atteigne dans les 30 minutes 1,1 mmol/l (20 mg/dl) au-dessus de la limite basse prédéfinie. Le système reprend automatiquement l'administration d'insuline basale après la résolution de l'hypoglycémie, l'interruption allant d'un minimum de 30 minutes à un maximum de 120 minutes. En cas d'hypoglycémie induite expérimentalement par une augmentation des débits basaux en contexte hospitalier, le système évitait la plupart du temps l'hypoglycémie.<sup>160</sup> Deux ECR ont été menés avec ce système : un essai

(n = 100) a montré une réduction des événements hypoglycémiques avec l'utilisation de l'arrêt avant hypo, mais ce groupe a connu une augmentation concomitante du temps passé dans la plage hyperglycémique, tandis que l'autre essai (n = 154) a montré dans le groupe arrêt avant hypo une réduction du temps passé en dessous de 3,5 mmol/l (63 mg/dl) sans détérioration de la glycémie telle que mesurée par l'HbA1c.<sup>161,162</sup>

Grâce aux données téléchargées sur CareLink, une évaluation de vie réelle d'enfants de moins de 15 ans a démontré que ceux sous arrêt avant hypo passaient moins de temps par jour en hypoglycémie de niveau 1 (glucose du capteur < 3,9 mmol/l [ $< 70$  mg/dl]) et de niveau 2 (glucose du capteur < 3,0 mmol/l [ $< 54$  mg/dl]) par rapport à ceux sous pompe reliée à un capteur ou arrêt hypo.<sup>149</sup> Dans un sous-ensemble de participants passés de la pompe reliée à un capteur au système d'arrêt avant hypo, le taux mensuel d'événements hypoglycémiques a diminué de 49 % et 32 % pour un glucose du capteur inférieur à 3 mmol/l (54 mg/dl) et un glucose du capteur inférieur à 3,9 mmol/l (70 mg/dl), respectivement.<sup>149</sup>

La pompe à insuline Tandem t:slimX2 avec technologie Basal IQ™ (Tandem, San Diego, Californie) est un autre système d'arrêt avant hypo qui intègre le capteur Dexcom. Alors que le seuil d'interruption est fixé à 4,4 mmol/l (80 mg/dl), la durée minimale d'interruption est de cinq minutes et la délivrance d'insuline reprendra après toute hausse des valeurs de glucose du capteur. Un ECR de ce système a révélé que l'utilisation de l'arrêt avant hypo entraînait une réduction de 31 % du temps passé à une valeur du capteur inférieure à 3,9 mmol/l (70 mg/dl).<sup>163</sup> Les données de registre de vie réelle de patients adultes utilisant les systèmes Tandem montrent une réduction significative du temps en dessous de la cible après l'arrêt avant hypo<sup>164</sup> et une réduction de 45 % du risque de temps passé à une valeur du capteur inférieure à 3,9 mmol/l (70 mg/dl) sans changement du glucose moyen.<sup>165</sup> Après avoir commencé à utiliser le système, les adultes atteints de DT1 et les soignants de patients mineurs ont signalé une plus grande satisfaction à l'égard du dispositif et un impact moindre du diabète sur leur vie, ces résultats se maintenant sur les six mois de suivi.<sup>166</sup>

Une méta-analyse incluant les données de 493 enfants dans cinq ECR a conclu à des preuves solides de la supériorité de l'arrêt avant hypo sur la pompe reliée à un capteur pour diminuer le temps passé en hypoglycémie et hypoglycémie nocturne,<sup>154</sup> cela sans augmenter le pourcentage de temps passé en hyperglycémie ou les épisodes d'ACD.<sup>154</sup> Une autre méta-analyse a conclu que l'utilisation de la fonction d'arrêt avant hypo pendant la nuit était associée à une baisse du risque d'hypoglycémie de 8,8 % par rapport à l'absence de cette fonction la nuit.<sup>167</sup>

### 8.2 Aspects pratiques à prendre en considération concernant la pompe reliée à un capteur, l'arrêt hypo et l'arrêt avant hypo

L'adoption réussie du traitement par capteur est essentielle à l'intégration de la pompe reliée à un capteur, de l'arrêt hypo et de l'arrêt avant hypo. Pour les données probantes sur le traitement par capteur, voir le chapitre 16 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les technologies du diabète et la surveillance du glucose. Les points à prendre en compte lors de l'instauration de ces traitements peuvent inclure la fréquence d'utilisation prévue

**Tableau 4.** Approche CARES modifiée pour comprendre et optimiser l'utilisation de la DAI.<sup>240</sup>

	Questions	Implications potentielles
<b>Calcul</b>	<b>Comment le système CALCULE-T-IL l'administration d'insuline ?</b> Identifier les principales caractéristiques de l'algorithme d'administration d'insuline (p. ex., traitement jusqu'à la cible versus traitement jusqu'à la plage)	
	Quels composants de l'administration d'insuline sont automatisés ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulation du débit basal</li> <li>• Correction de bolus automatisées</li> <li>• Identification des repas</li> </ul>
<b>Ajustement</b>	<b>Comment l'utilisateur peut-il AJUSTER l'administration d'insuline ?</b>	
	Quels paramètres peuvent être AJUSTÉS pour individualiser l'administration d'insuline pendant l'automatisation (p. ex., optimisation des réglages pour chaque système et tranche d'âge) ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapports insuline-glucides</li> <li>• Facteurs de correction/de sensibilité</li> <li>• Objectifs/points de consigne du système</li> <li>• Durée d'action de l'insuline</li> <li>• Débits basaux</li> </ul>
	Quels paramètres sont fixes ?	Passer en revue les réglages qui n'ont pas d'impact ou qui ne peuvent pas être modifiés pendant l'automatisation
<b>Retour</b>	<b>Quand le système REVIENT-il (devrait-il revenir) à l'administration d'insuline en boucle ouverte ?</b>	
	Quand l'utilisateur doit-il choisir de REVENIR à la boucle ouverte/l'absence d'automatisation ?	Identifier les moments où l'utilisateur doit choisir de revenir à la boucle ouverte (cétose, prise de stéroïdes)
	Quand le système passera-t-il par défaut à la boucle ouverte/l'absence d'automatisation ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier les raisons pour lesquelles le système force à revenir à la boucle ouverte</li> <li>• Chercher à minimiser la fréquence de ces événements</li> </ul>
<b>Éducation</b>	<b>Quels sont les facteurs importants en ce qui concerne l'ÉDUCATION sur le système et la définition d'ATTENTES appropriées ?</b>	
	Quels sont les principaux points d'ÉDUCATION pour le dispositif avancé ?	Formation élémentaire (conseils et astuces, bonnes pratiques, compétences nécessaires)
	Quelles sont les attentes de l'utilisateur ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discuter de la fréquence de remplacement du capteur et du temps prévu dans l'automatisation</li> <li>• Créer des objectifs individualisés pour l'HbA1c et le TIR</li> <li>• Identifier les limites du système (p. ex., glycémie postprandiale)</li> </ul>
	Où les utilisateurs et les cliniciens peuvent-ils trouver des <b>SUPPORTS ÉDUCATIFS</b> supplémentaires ?	Identifier les sources vérifiées, notamment développées par <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fabricants</li> <li>• Sociétés professionnelles</li> <li>• Groupes académiques</li> <li>• Groupes de défense/communautés en ligne</li> </ul>
<b>Capteurs</b> [« <b>Sensors</b> » en anglais]/partage des informations	<b>Quels CAPTEURS sont appairés avec le système ? Quelles sont les possibilités de PARTAGE ?</b>	
	Quelles sont les caractéristiques pertinentes du <b>CAPTEUR</b> pour chaque capteur appairé ?	Identifier le besoin d'étalonnage et les exigences thérapeutiques en matière de glycémie, la durée de port du capteur, les caractéristiques du transmetteur
	Quelles sont les capacités du système pour la télésurveillance et le partage de données dans le cloud ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examiner les options de partage de données</li> <li>• Établir une stratégie quant à l'utilisation des options de partage en fonction des besoins individuels</li> <li>• Identifier les options de confidentialité (le cas échéant)</li> </ul>

du capteur et les options thérapeutiques en cas d'interruption du traitement par capteur.<sup>168</sup> Cela est particulièrement important pour les utilisateurs de systèmes d'interruption de l'insuline, car il peut falloir

changer de comportements pour atténuer le risque d'hypoglycémie si le système n'est pas utilisé pour une raison ou une autre.

Avec les systèmes d'arrêt hypo et d'arrêt avant hypo, il est

possible de définir des alarmes en cas d'interruption de la pompe. Il faut toutefois réfléchir à l'utilité de ces alarmes. Par exemple, avec les systèmes d'arrêt avant hypo conçus pour atténuer l'hypoglycémie, une alerte d'interruption de l'insuline n'indiquerait pas que l'utilisateur doit intervenir et pourrait donc être considérée comme perturbatrice ou contraignante. Il est donc essentiel de définir des alertes et des alarmes exploitables, comme un seuil d'alerte bas afin d'ingérer des glucides à action rapide pour traiter l'hypoglycémie. En outre, il faut encourager les patients à utiliser les systèmes d'arrêt hypo pendant la nuit mais, si une alerte est émise pendant la journée, les patients doivent consommer des glucides et relancer l'administration d'insuline basale. Avec un système d'arrêt avant hypo, si un événement hypoglycémique se produit malgré une interruption d'insuline, il peut être nécessaire de réduire l'apport en glucides à cinq ou dix grammes par rapport aux stratégies thérapeutiques habituelles pour prévenir l'hyperglycémie de rebond. L'accès aux données des dispositifs est fondamental pour les prestataires de soins ; ces rapports permettent des analyses plus fines pouvant servir à déterminer la fréquence d'interruption de l'insuline et les éventuels changements à apporter aux doses d'insuline et/ou au traitement de l'hypoglycémie.

## 9. DÉLIVRANCE AUTOMATISÉE D'INSULINE

Les systèmes de DAI, également appelés « boucle fermée » ou « pancréas artificiel », ajustent l'administration d'insuline en réponse aux données de glucose du capteur. La DAI, fortement recommandée, est sûre et efficace pour réduire l'HbA1c et augmenter le TIR chez l'enfant. Grâce à la DAI, des améliorations de la qualité de vie ont également été observées chez les enfants atteints de diabète et leurs soignants.

### 9.1 Approches de la DAI

Les systèmes de DAI sont constitués de trois éléments : une pompe à insuline, un capteur de SGC et un algorithme qui détermine l'administration d'insuline. Plusieurs algorithmes ont été largement testés : dérivée proportionnelle intégrale (PID),<sup>169,170</sup> commande prédictive à base de modèle (MPC)<sup>171</sup> et logique floue<sup>172</sup>. PID modifie l'administration d'insuline en fonction de la différence par rapport au glucose cible (proportionnelle), de l'aire sous la courbe entre le glucose mesuré et le glucose cible (intégrale) et de la vitesse de variation du glucose mesuré (dérivée).<sup>173,174</sup> MPC prédit les concentrations de glucose sur un horizon temporel prédéterminé pour guider l'administration de l'insuline.<sup>175</sup> Le régulateur à logique floue module l'administration d'insuline sur la base d'un ensemble de règles qui imitent le raisonnement des praticiens du diabète, qui repose à son tour sur les connaissances médicales courantes et l'expérience du traitement traditionnel.<sup>174</sup> Actuellement, il n'existe pas d'algorithme « optimal » ; l'hétérogénéité des plans expérimentaux<sup>176</sup> a fait obstacle à la comparaison des différents algorithmes de régulation.<sup>176-178</sup>

Outre les mécanismes de régulation, les systèmes de DAI présentent d'autres fonctions qui les distinguent. Les premières études sur les systèmes entièrement en BF ont démontré des excursions glycémiques postprandiales significatives et conduit à l'utilisation d'une approche « hybride », ce qui signifie que l'utilisateur

doit administrer un bolus manuellement pour l'apport en glucides.<sup>170</sup> Avec le système en boucle fermée hybride (BFH), seule l'administration d'insuline basale est ajustée en fonction des valeurs de glucose du capteur. Sur cette base, les systèmes en boucle fermée hybride avancée (BFHA) intègrent des bolus de correction automatisés dans le cadre de l'administration d'insuline modulée par algorithme. Par conséquent, la différenciation entre administration manuelle ou initiée par l'utilisateur et délivrance automatisée d'insuline peut être plus significative que la catégorisation classique de l'administration d'insuline basale ou bolus.

Les objectifs du système sont fixés de deux façons : une approche de traitement jusqu'à la cible avec une valeur de glucose cible unique (par exemple 5,8 mmol/l [105 mg/dl]) ou une approche de traitement jusqu'à la plage (par exemple 6,2 à 8,9 mmol/l [112 à 160 mg/dl]).<sup>174</sup>

### 9.2 Bénéfices de la DAI

Les performances de la DAI ont été étudiées dans des environnements hospitaliers ou de transition contrôlés sous haute supervision, tels que des hôtels et des camps.<sup>179,180</sup> Ces essais ont clairement démontré une augmentation du TIR et une réduction concomitante du temps en dessous de la plage et ont conduit à des évaluations du cadre de vie.

Certains essais ambulatoires de ces dispositifs ont été réalisés selon un plan d'ECR,<sup>181-189</sup> tandis que d'autres étaient des essais à un seul bras.<sup>190-196</sup> Les ECR ont démontré l'efficacité de la BFH et de la BFHA pour atteindre une augmentation d'environ 10 à 15 % du TIR (3,9-10 mmol/l, 70-180 mg/dl) par rapport au traitement par pompe conventionnel, à la pompe reliée à un capteur, à l'arrêt avant hypo, ou même de la BFH par rapport à l'ACHL.<sup>181,182,184-189,197</sup> Des résultats similaires concernant l'évolution du TIR par rapport aux périodes de collecte des données initiales ont été relevés dans les essais à un seul bras (tableau 3).<sup>190,191,193-196,198</sup> Ces résultats sont valables quel que soit l'âge des participants ; il est important de noter que des bénéfices de la DAI ont été démontrés chez les très jeunes enfants âgés de 2 à 5 ans, les enfants âgés de 6 à 13 ans, les adolescents et les jeunes adultes (tableau 3). Outre l'augmentation du TIR, des études ambulatoires plus longues ont également démontré que l'utilisation de la DAI entraînait une réduction concomitante de l'HbA1c de 0,3 à 0,7 %.<sup>181,184-187,189-191,193-198</sup>

Une analyse post-hoc menée sur les données de l'essai DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) a démontré qu'une baisse de 10 % du TIR était fortement associée à un risque de progression de la rétinopathie et de développement d'une microalbuminurie (taux de risque de 64 % et 40 %, respectivement).<sup>35</sup> Il est important de noter que ces données découlent de tests capillaires en sept points effectués pendant la journée dans le cadre du DCCT et que le TIR réel peut donc être sous-estimé. Cela impliquerait toutefois que l'observation d'une augmentation d'environ 10 % du TIR dans les essais cliniques récents des systèmes de DAI réduirait les taux de complications microvasculaires chez les jeunes patients utilisant ces systèmes.

### 9.3 Instauration de la DAI et poursuite de l'utilisation du système

Historiquement, la détermination des candidats idéaux pour les technologies du diabète reposait souvent sur l'implication de la personne diabétique, ou des soignants d'un enfant diabétique, dans la prise en charge de la maladie. Démontrer cette implication pouvait

consister à effectuer un nombre minimum de tests glycémiques par jour, assister à un certain nombre de consultations médicales par an ou atteindre un taux d'HbA1c considéré comme une approximation brute de l'observance du traitement.<sup>199</sup> Pour autant, ces critères ne sont pas fondés sur des données probantes, peuvent introduire un biais important dans la détermination d'éventuels candidats appropriés et peuvent barrer l'accès à la technologie à des enfants qui pourraient grandement en bénéficier. Ce biais pourrait contribuer aux disparités observées dans l'accès aux dispositifs. Les données de l'essai pivot Control IQ ont démontré qu'en dépit de l'amélioration du TIR pour tous les participants de la cohorte des 14 à 71 ans, ceux dont l'HbA1c à l'inclusion était supérieure ou égale à 8,5 % présentaient la plus forte réduction du temps au-dessus de la cible, tandis que ceux dont l'HbA1c était inférieure ou égale à 6,5 % bénéficiaient principalement de réductions du temps en dessous de la cible.<sup>200</sup> Récemment, les données de vie réelle du système Control IQ pour les enfants âgés de six ans et plus ont montré une amélioration substantielle au fil du temps pour les personnes dont l'indicateur de gestion du glucose (estimation de la concentration moyenne d'HbA1c sur la base des valeurs moyennes du glucose du capteur) initial était plus élevé.<sup>201</sup> Des analyses de l'utilisation en vie réelle du système 670G chez 14 899 utilisateurs (aucune donnée démographique relative à l'âge n'a été fournie) ont montré que pour ceux dont l'indicateur de gestion du glucose (IGG) était inférieur à 7 %, le TIR s'était légèrement amélioré, passant de 76,1 % à 78,7 %, tandis que pour le groupe dont l'IGG était supérieur à 8 %, l'amélioration était plus substantielle (soit de 34,7 % à 58,1 %).<sup>202</sup> Ces données prouvent de manière convaincante que toutes les personnes atteintes de diabète peuvent bénéficier des technologies avancées. Les prestataires de soins ne devraient pas en limiter l'accès et devraient par ailleurs s'efforcer de plaider en faveur de leur intégration dans la prise en charge et fournir éducation et soutien aux enfants et aux familles pour une utilisation régulière et conforme des dispositifs.

Une fois que l'on a commencé à utiliser les technologies, il faut absolument persister pour réussir. Les utilisateurs, lorsqu'ils sont forcés de quitter le système par le système lui-même (et doivent revenir aux paramètres de pompe conventionnels en raison de l'indisponibilité de l'automatisation), peuvent ressentir de la frustration et finalement renoncer.<sup>203,204</sup> Un essai prospectif de vie réelle sur le premier système en BFH avec 80 participants (dont 30 % de moins de 18 ans) a observé que plus de la moitié des participants, malgré une formation adéquate sur le système, ont été réveillés par les alarmes et 40 % n'ont pas apprécié la fréquence des retours à l'insuline en boucle ouverte initiés par le système.<sup>205</sup> Les systèmes de nouvelle génération ont évolué en permanence, sont dotés de capteurs étalonnés en usine et ont éliminé nombre de situations où il fallait obligatoirement quitter le système. Les retours imposés à la boucle ouverte correspondent essentiellement aux moments où les données du capteur ne sont pas disponibles. Une évaluation de vie réelle a montré que les dispositifs étaient portés plus longtemps, aussi bien le Tandem t:slim X2 avec Control IQ™ (Tandem, San Diego, Californie) que le système MiniMed™ 780G (Medtronic, Northridge, Californie).<sup>206-208</sup> Il est néanmoins impératif que les personnes atteintes de diabète et leur famille aient des attentes réalistes quant à ce que les

dispositifs peuvent et ne peuvent pas faire et reçoivent une formation sur leur utilisation. Cela est abordé plus en détail ci-après dans la section sur les comportements.

## 9.4 Nécessité ou non d'approches alternatives : insuline diluée et systèmes open source (« fabrication personnelle »)

### 9.4.1 Insuline diluée

Avant les essais menés récemment, il avait été envisagé d'utiliser des analogues insuliniques rapides dilués pour la DAI chez les très jeunes enfants afin de réduire les erreurs mécaniques et de réguler l'absorption en raison du volume plus important du dépôt d'insuline sous-cutané. Bien que les premières études réalisées en milieu contrôlés<sup>127-129</sup> aient montré une variabilité glycémique moindre et un risque plus faible de temps en dessous de la cible avec l'insuline diluée,<sup>127</sup> un ECR ambulatoire ultérieur de trois semaines mené chez des enfants âgés de un à sept ans n'a démontré aucun bénéfice de l'insuline diluée par rapport à un analogue à action rapide U100 standard.<sup>209</sup> À noter que cette étude a aussi mis en évidence que, par rapport aux autres cohortes d'âge, les très jeunes enfants présentent une plus grande variabilité quotidienne des besoins en insuline.<sup>210</sup> Cela corrobore la recommandation d'une adoption rapide de la DAI dans cette population car les autres modes d'administration ne peuvent pas répondre aux variations constantes des besoins en insuline.<sup>210</sup>

### 9.4.2 Systèmes open source

Face aux lenteurs inhérentes à la réalisation d'essais cliniques et à l'obtention des autorisations réglementaires pour les nouvelles technologies, la dernière décennie a vu apparaître des systèmes de délivrance automatisée d'insuline open source. Par le truchement d'une communauté en ligne, une approche de fabrication personnelle ou « do-it-yourself » a été adoptée par plusieurs milliers de personnes atteintes de diabète et leur famille. Des études *in silico* ont démontré la sécurité relative du système par des simulations avec sur- et sous-estimation des bolus de repas et de ce qui pourrait se produire en cas d'administration tardive d'un bolus.<sup>211</sup> En outre, une étude observationnelle prospective de vie réelle menée auprès de 558 utilisateurs, dont plus de la moitié avait moins de 25 ans, a montré une amélioration du TIR et une réduction de l'incidence des événements hypoglycémiques sévères grâce à l'utilisation du système, ce qui laisse entendre que ces systèmes peuvent être utilisés de manière sûre et efficace.<sup>212</sup> Comme ces systèmes n'ont pas d'autorisation réglementaire, les professionnels de santé doivent être prudents lorsqu'ils les recommandent. Néanmoins, lorsque les personnes diabétiques choisissent d'utiliser un système open source, une déclaration de consensus suggère que les prestataires de soins doivent les soutenir.<sup>213</sup> Récemment, un ECR chez des personnes âgées de 7 à 70 ans comparant l'utilisation d'une DAI open source à un groupe témoin sous SGC a montré une augmentation du TIR de 10 % dans le groupe DAI, ce qui a entraîné une différence ajustée entre les groupes de 14 %.<sup>214</sup>

## 9.5 Stratégies autres pour améliorer la délivrance automatisée d'insuline

Les personnes faisant appel à la DAI présentent souvent une hyperglycémie postprandiale. Plusieurs stratégies d'atténuation ont

été expérimentées. Les analogues de l'insuline à action ultrarapide n'ont pas démontré de bénéfices cliniques dans les essais de courte durée.<sup>215-217</sup> Il a aussi été proposé d'administrer de l'insuline par voie intrapéritonéale,<sup>218,219</sup> des études de courte durée ayant montré une augmentation du TIR de 4,4 à 7,8 mmol/l (80 à 140 mg/dl).<sup>220</sup> En outre, l'insuline à inhaler a été testée conjointement avec la DAI pendant les repas et a conduit à des excursions glycémiques moindres et à une amélioration des taux de glucose postprandial ; une étude plus approfondie de cette stratégie peut se justifier.<sup>221</sup> En plus d'optimiser la glycémie, cette approche pourrait diminuer l'hyperinsulinémie périphérique de l'administration sous-cutanée d'insuline, susceptible d'également réduire le risque de complications cardiovasculaires.<sup>222-224</sup> Pour l'administration à la fois par voie intrapéritonéale et par inhalation, des études plus longues et à plus grande échelle sont nécessaires.

Des traitements non-insuliniques d'appoint ont également été testés avec la DAI pour atténuer les excursions glycémiques postprandiales. Ces courts essais de faisabilité ou de validation de principe jettent les bases d'une utilisation potentielle d'agents tels que le pramlintide, les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose.<sup>225-227</sup> Enfin, le recours à une délivrance automatisée bihormonale qui intègre des perfusions à la fois d'insuline et de glucagon a suscité un immense intérêt et les résultats des premiers essais sont prometteurs.<sup>228-232</sup> Avec l'arrivée du glucagon liquide stable, des essais sont actuellement en cours en vue de l'autorisation de mise sur le marché.<sup>233</sup>

L'adaptation à l'activité physique reste également problématique. Des études ont exploré les systèmes bihormonaux, la réduction des bolus préprandiaux avant l'activité physique, l'administration d'une collation juste avant l'exercice et l'intégration de signaux alternatifs comme les moniteurs de fréquence cardiaque pour détecter l'activité physique.<sup>234-238</sup>

### 9.6 Aspects pratiques à prendre en considération pour la délivrance automatisée d'insuline

Pour garantir une adoption réussie de la DAI, il sera important que les cliniciens disposent d'un cadre pour en intégrer l'utilisation. La stratégie CARES a été suggérée pour aider les cliniciens à conceptualiser les différences entre les systèmes de DAI.<sup>239,240</sup> CARES pose cinq questions fondamentales liées à la personne atteinte de diabète et au dispositif proposé (tableau 4).

Des outils pour aider les personnes diabétiques à comparer les dispositifs avec leurs cliniciens seront très utiles. Certaines ressources (en anglais) comprennent notamment le Consumer Guide de l'American Diabetes Association (<https://consumerguide.diabetes.org>), Diabetes Wise (<https://diabeteswise.org/#/>) et le programme Panther (<https://www.pantherprogram.org>).

Il est essentiel de systématiquement former les personnes qui passent à la boucle fermée hybride et la boucle fermée hybride avancée.<sup>241-243</sup> Les personnes diabétiques doivent être accompagnées dans la gestion de leur activité physique. Voir le chapitre 14 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur l'exercice physique des enfants et des adolescents diabétiques. L'apport en glucides requis pour le traitement d'une hypoglycémie légère ne

nécessite souvent que cinq à dix grammes avec les systèmes de DAI et peut devoir être diminué dans le contexte d'une interruption prolongée de l'insuline basale avec d'autres dispositifs.

## 10. ASPECTS COMPORTEMENTAUX, PSYCHOSOCIAUX ET ÉDUCATIFS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION CONCERNANT LES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION D'INSULINE

L'adoption et l'utilisation durable de dispositifs d'administration d'insuline sont associées à des facteurs comportementaux et psychosociaux, y compris les contraintes d'auto-prise en charge, les aspects émotionnels, les expériences familiales et les variables sociales. Ces facteurs peuvent favoriser (l'implication et le soutien de la famille par exemple) ou entraver (la détresse liée au diabète entre autres) un engagement optimal dans les comportements d'auto-prise en charge. Le chapitre 15 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les soins psychosociaux de l'enfant et de l'adolescent atteint de diabète de type 1 et l'American Diabetes Association<sup>37</sup> soulignent l'importance de répondre aux besoins psychosociaux des jeunes diabétiques et de leur famille, au vu des implications sur le recours optimal aux technologies du diabète et notamment aux dispositifs d'administration d'insuline.

Chez les jeunes diabétiques de type 1, les bénéfices en termes de qualité de vie liée à la santé de la pompe à insuline ont tendance à être supérieurs à ceux des IQM.<sup>244-246</sup> La qualité de vie des parents peut aussi s'en trouver améliorée.<sup>247</sup> Les bénéfices perçus spécifiques au traitement par pompe comprennent une plus grande autonomie dans la prise en charge du diabète, une diminution du fardeau de la maladie et une plus grande souplesse alimentaire.<sup>245,248,249</sup> Des facteurs psychosociaux, les symptômes dépressifs entre autres, peuvent toutefois augmenter le risque d'abandon de la pompe.<sup>104</sup>

La peur de l'hypoglycémie est une préoccupation fréquente chez les personnes atteintes de diabète et leurs soignants.<sup>16</sup> Les systèmes d'arrêt hypo peuvent atténuer cette peur, bien que les données en la matière soient limitées. L'ECR multicentrique TIME (CGM Timing of Initiation of continuous glucose Monitoring in Established pediatric diabetes) avait pour objectif principal d'évaluer les répercussions de l'instauration de la SGC par rapport au traitement par pompe.<sup>250</sup> Une sous-étude exploratoire a évalué la peur de l'hypoglycémie à l'aide de l'enquête HFS (Hypoglycemia Fear Survey).<sup>251</sup> Chez les parents et les enfants âgés de plus de 10 ans, la peur de l'hypoglycémie avait diminué de manière significative au suivi à un an ; cela n'était pourtant pas lié à l'observance de la SGC et aucune donnée ne permettait de savoir si les participants utilisaient la fonction d'arrêt hypo.<sup>251</sup>

Les premières recherches ont révélé que les jeunes diabétiques, utilisateurs potentiels des systèmes de DAI, estimaient que la confiance dans le système était essentielle pour l'adopter ; enfants et adolescents mettaient l'accent sur les préoccupations liées à l'utilisation à l'école et en présence des pairs, tandis que les parents étaient davantage préoccupés par l'exactitude, la stabilisation de la glycémie et la baisse du risque de complications à long terme.<sup>252</sup> Des études sur la BFH en milieu clinique et en vie réelle mentionnent des

bénéfices en termes de qualité de vie et de bien-être, notamment un fardeau et une détresse liés au diabète moindres (en particulier autour des repas), une atténuation de la peur de l'hypoglycémie et des inquiétudes concernant les excursions glycémiques, moins de temps passé à penser au diabète et une satisfaction plus élevée vis-à-vis du traitement.<sup>245,253-257</sup> Il y a également des indications d'améliorations perçues dans le sommeil des jeunes diabétiques et de leurs parents.<sup>257,258</sup>

On estime toutefois que l'abandon de la DAI peut toucher jusqu'à 30 % des jeunes.<sup>203,204</sup> Les obstacles psychosociaux et comportementaux ont été identifiés, y compris des dispositifs qui ne sont pas aussi automatisés que prévu, la charge de travail importante perçue comme nécessaire pour maintenir la fonction de DAI, les préoccupations concernant l'exactitude, la méfiance vis-à-vis des dispositifs, l'insatisfaction quant à la taille ou l'apparence des dispositifs portés, la gêne physique, les utilisations limitées pendant l'activité physique ou le bain, les limites de l'accès à la télésurveillance pour les parents, les frustrations liées aux problèmes techniques et les difficultés quant à l'étalonnage obligatoire de certains dispositifs.<sup>255,259,260</sup> Les dispositifs de DAI avec SGC étalonnée en usine, qui éliminent ou minimisent la nécessité de tests glycémiques à l'aide d'un glucomètre, peuvent alléger le fardeau associé à ces dispositifs et allonger la durée d'utilisation, en particulier dans la population jeune.<sup>261</sup>

Les résultats de recherches qualitatives et d'enquêtes d'auto-évaluation indiquent que les soignants sont motivés pour que les enfants sous leur responsabilité utilisent les systèmes de DAI, principalement pour renforcer les résultats glycémiques, alléger le fardeau des soins du diabète et améliorer le sommeil.<sup>213,262</sup> Il est donc possible que soignants et jeunes diabétiques aient de trop grandes espérances à l'égard des systèmes de DAI en ce qui concerne la minoration ou l'élimination des comportements d'auto-prise en charge. À ce jour, il s'agit d'attentes irréalistes car l'ensemble des systèmes de DAI existants exigent que les utilisateurs saisissent leurs apports glucidiques, administrent des bolus de repas et répondent aux alertes du système. Selon les preuves existantes, les attentes envers les dispositifs de DAI seraient plus positives chez les jeunes diabétiques ayant un taux d'HbA1c plus élevé et un sentiment négatif plus marqué envers l'auto-prise en charge.<sup>263</sup> En outre, une moins bonne connaissance des dispositifs de DAI peut entraîner des attentes trop optimistes et un risque accru d'insatisfaction.<sup>255</sup> Il est donc crucial que les équipes de diabétologie évaluent les attentes, éduquent jeunes patients et soignants sur les attentes réalistes et les orientent pour tout besoin psychosocial pouvant constituer un obstacle à une utilisation optimale du dispositif.

L'éducation et la formation sont importantes pour assurer une utilisation efficace des pompes à insuline et promouvoir une utilisation et un succès durables.<sup>242,243,264,265</sup> Un programme de formation structuré avec un suivi régulier pour les nouveaux utilisateurs est recommandé afin d'optimiser l'utilisation des dispositifs de DAI. Ce programme doit mettre l'accent sur les bases de la SGC, les aspects de l'auto-prise en charge requis pour optimiser le fonctionnement du dispositif (bolus avant le repas, etc.) et la résolution des problèmes courants. Il est impératif que les utilisateurs comprennent les principes de sécurité

liés à la gestion des hyperglycémies persistantes et du site de perfusion (par exemple, moment où il faut vérifier les cétones, changer de site de perfusion et/ou administrer de l'insuline par injection). Ces principes sont essentiels pour un traitement par pompe à insuline sûr afin de prévenir l'ACD et s'appliquent aussi aux technologies d'administration de l'insuline avancées. Les utilisateurs qui abandonnent les dispositifs en BFH/de DAI sont plus susceptibles de le faire au cours des trois premiers mois.<sup>203,204</sup> Par conséquent, le suivi au cours du premier mois d'utilisation est utile pour évaluer l'utilisation du système et les tendances du glucose, permettre au prestataire de soins ou à l'éducateur en diabète d'identifier rapidement les difficultés rencontrées et fournir une opportunité de rééducation ciblée pour aider l'utilisateur à surmonter les obstacles et à améliorer les résultats. De plus, la population jeune peut bénéficier de l'ajustement des paramètres modifiables de la pompe (rapport insuline-glucides notamment) aux fins d'amélioration des résultats glycémiques lors du passage des IQM ou d'une pompe conventionnelle à la DAI, et un appel de suivi au cours du premier mois donne l'occasion au clinicien d'apporter ces changements.

En résumé, sur la base du corpus de preuves actuel, le recours aux pompes à insuline, y compris pompes conventionnelles, pompes reliées à un capteur et systèmes d'arrêt hypo, d'arrêt avant hypo et de DAI, présente des bénéfices sur le plan psychosocial et la qualité de vie. À mesure que les technologies des pompes à insuline évoluent et offrent l'opportunité d'améliorer les résultats glycémiques, les interventions visant à réduire les obstacles sont en cours d'étude.<sup>39</sup> Cependant, des recherches transposables dans la pratique clinique ciblant les besoins et les expériences de la population pédiatrique sont nécessaires quant aux meilleurs moyens de lever les obstacles et de prévenir l'abandon des traitements.

### 10.1 Aspects pratiques à prendre en considération sur les plans comportementaux, psychosociaux et éducatifs concernant les dispositifs d'administration d'insuline

Lors de l'intégration technologique dans les soins aux jeunes diabétiques, les familles de tous horizons doivent être informées de l'ensemble du spectre de dispositifs d'administration d'insuline, des pompes conventionnelles aux systèmes de DAI. Les cliniciens doivent décrire l'utilisation des dispositifs et des technologies du diabète comme une option qui peut convenir à de nombreux jeunes diabétiques et à leurs familles, les éduquer et les encourager à consulter les sites Web et les supports d'information validés. De plus, il est essentiel pour l'équipe de diabétologie de recommander la technologie la plus avancée dans l'intérêt de la personne atteinte de diabète et de ne pas faire d'hypothèses sur l'intérêt ou la capacité de la personne. Les cliniciens doivent éviter que les jeunes diabétiques et les familles aient à « gagner » le droit d'utiliser un dispositif (c'est-à-dire atteindre une certaine HbA1c avant d'envisager d'instaurer l'utilisation d'un dispositif). Si les organismes payeurs ou les compagnies d'assurance exigent l'enregistrement ou d'autres documents avant d'autoriser le dispositif, les cliniciens doivent transmettre ces informations directement à la famille et mentionner qu'il ne s'agit pas d'une exigence des pratiques de soins du diabète.

L'évaluation des obstacles à l'adoption et à l'utilisation des

dispositifs devrait faire partie de la pratique clinique de routine. Les prestataires de soins doivent s'efforcer de travailler avec les jeunes diabétiques et leur famille sur les moyens de lever les obstacles et de faciliter l'utilisation des dispositifs. Cela peut nécessiter l'orientation vers un psychologue qui peut contribuer au développement des compétences de résolution de problèmes et d'autres stratégies comportementales à l'appui de l'adoption et de l'utilisation durable du dispositif.<sup>266</sup>

### 10.1.1 Établissement d'attentes réalistes

Avec l'intégration des technologies du diabète, il est fondamental que les personnes atteintes de diabète et leur famille comprennent ce que les dispositifs peuvent et ne peuvent pas faire. Il faut impérativement veiller à ce que les attentes soient réalistes en matière d'objectifs glycémiques et les efforts nécessaires soient déployés pour une utilisation réussie des technologies. Cela peut être particulièrement important chez les personnes dont la glycémie est sous-optimale, qui ont eu des difficultés à s'impliquer dans le schéma thérapeutique en place et/ou qui ont connu des problèmes de surmenage/d'humeur dans le passé.

Lors de la transition vers un système de DAI, les personnes atteintes de diabète et leurs soignants doivent savoir que la glycémie s'améliorera, mais qu'une certaine variabilité perdurera. Comme en témoignent les essais cliniques, les améliorations de la glycémie nocturne devraient être les plus importantes. Les jeunes diabétiques et leur famille doivent comprendre que les fluctuations de la glycémie se poursuivront, en particulier après les repas, et que des bolus de repas doivent être administrés pour atteindre les objectifs glycémiques. Enfin, avec la transition vers de nouveaux dispositifs, les utilisateurs doivent prévoir une période d'adaptation d'au moins un mois. En plus de la familiarisation de la personne diabétique et de son ou ses soignants avec le nouveau système d'administration de l'insuline, les modifications de la dose quotidienne totale d'insuline peuvent influencer le fonctionnement de l'algorithme ; c'est-à-dire que les paramètres d'administration sont liés à la dose quotidienne totale pour certains systèmes et les modifications des exigences insuliniques s'intégreront à l'automatisation des systèmes adaptatifs. Par ailleurs, des ajustements des paramètres modifiables de la pompe, en particulier du rapport insuline-glucides, sont généralement nécessaires pour optimiser les résultats glycémiques.

### 10.1.2 Composantes essentielles de la formation

Une formation normalisée est essentielle. Trois grands thèmes doivent être abordés : 1. fondamentaux de l'utilisation du dispositif, 2. éducation à la SGC, 3. hyperglycémie et autres stratégies de résolution de problèmes. Pour chaque dispositif d'administration de l'insuline, les personnes atteintes de diabète et leur famille doivent être formées à l'utilisation élémentaire ainsi qu'aux fonctionnalités uniques du dispositif (par exemple, concernant le sommeil ou l'activité physique pour les systèmes de DAI ou les débits basaux temporaires pour les pompes conventionnelles et reliées à un capteur). L'éducation à la SGC sera une pierre angulaire des soins avec tout système qui peut modifier la délivrance d'insuline en fonction des valeurs de glucose du capteur. Pour que l'utilisation d'une pompe reliée à un capteur ou d'un

système d'arrêt hypo, d'arrêt avant hypo et de DAI soit une réussite, il est indispensable que l'emploi de la SGC soit régulier. Il faudra impérativement discuter des difficultés rencontrées (fatigue liée aux alarmes, irritation de la peau, port irrégulier, etc.) et les solutions de résolution de problèmes seront cruciales pour minimiser le risque d'abandon. Comme pour toute insuline administrée par voie sous-cutanée, il existe un risque de défaillance du cathéter, ce qui peut entraîner une hyperglycémie persistante et une ACD. Pour minimiser ce risque, les patients doivent vérifier leurs cétones s'ils présentent une hyperglycémie persistante, remplacer le cathéter et injecter de l'insuline avec un stylo ou une seringue. Voir le chapitre 12 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la gestion des maladies intercurrentes chez l'enfant et l'adolescent diabétique. Les cliniciens doivent examiner les problèmes les plus courants auxquels les jeunes patients et les familles sont susceptibles de faire face et fournir des axes de résolution de problèmes. En outre, les utilisateurs doivent pouvoir appeler les fabricants de dispositifs pour obtenir une assistance technique supplémentaire. Cela nécessite que les fabricants emploient du personnel qualifié pour répondre à ces appels et travaillent avec des utilisateurs dont la maîtrise de la lecture et du calcul peut être variable.

Les cliniciens doivent encourager les utilisateurs à utiliser la DAI comme prévu afin d'obtenir des résultats optimaux, ainsi qu'à éviter de « tromper » le système et à « travailler avec lui, pas contre lui ». Par exemple, les jeunes diabétiques et leur famille ne doivent indiquer la prise alimentaire qu'en saisissant les glucides réellement ingérés et suivre les recommandations du calculateur de bolus. Les augmentations de l'apport insulinique opérées par les algorithmes de DAI sont intégrées dans les calculs d'insuline résiduelle et soustraites des calculs de la dose bolus. Passer outre le calculateur de bolus pour administrer une quantité d'insuline supérieure aux recommandations peut entraîner une hypoglycémie, l'utilisateur n'ayant pas forcément connaissance de la quantité d'insuline résiduelle découlant de la délivrance automatisée. Il faut conseiller aux familles de faire confiance au système ; la confiance et l'assurance s'affirmeront avec le développement des compétences requises pour gérer les hyper ou hypoglycémies imprévues. Enfin, les familles devraient être incitées à parler à l'équipe de diabétologie si elles sont préoccupées par la façon dont l'algorithme fonctionne ou observent des schémas glycémiques élevés ou faibles susceptibles de signaler la nécessité d'ajuster les paramètres modifiables de la pompe (rapport insuline-glucides, facteur de correction, etc.) ou d'apporter des modifications comportementales (par exemple, bolus avant les repas) pour améliorer les résultats glycémiques.

Si des besoins psychosociaux sont signalés ou identifiés, il faut orienter vers un spécialiste.<sup>267</sup> Pour de plus amples informations, voir le chapitre 15 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les soins psychosociaux de l'enfant et de l'adolescent atteint de diabète de type 1.

## 11. CONCLUSION

Tout comme notre vie quotidienne a considérablement changé avec

l'intégration de nouvelles technologies (ordinateurs, smartphones et connectivité accrue des dispositifs), la révolution technologique a eu d'immenses répercussions sur la prise en charge du diabète et les modes de délivrance de l'insuline en particulier. Il est raisonnable de penser que, dans les années à venir, cet aspect des soins du diabète connaisse une croissance significative et que ces solutions mécaniques permettent aux personnes diabétiques et à leur famille de renforcer leurs capacités à atteindre les objectifs glycémiques tout en réduisant le fardeau des soins. Grâce à l'administration plus physiologique offerte par la DAI, il est possible que la plage glycémique définissant actuellement la plage cible, à savoir 3,9 à 10 mmol/l (70 à 180 mg/dl), se rétrécisse davantage (3,9 à 7,8 mmol/l [70 à 140 mg/dl] par exemple). Les données provenant de personnes non diabétiques mettent en évidence la régulation subtile fournie par la production d'insuline endogène, avec un glucose moyen compris entre 5,4 et 5,5 mmol/l (98 et 99 mg/dl) et 96 % du temps passé dans cette plage cible plus étroite.<sup>268</sup> Le véritable test des nouvelles technologies sera de voir comment elles peuvent atténuer la variabilité glycémique tout en parvenant à un TIR plus important et une meilleure qualité de vie. Les cliniciens doivent s'efforcer de se tenir au courant des nouveaux développements technologiques afin d'optimiser l'adoption et l'utilisation. L'intégration de la technologie dans les soins cliniques nécessitera également d'appréhender le rapport coût-bénéfices des traitements pour justifier la prise en charge par les organismes payeurs. En effet, comme bon nombre de ces technologies sont coûteuses, une meilleure compréhension de l'économie de la santé et des politiques et réglementations applicables fournira des informations précieuses aux personnes atteintes de diabète, aux cliniciens et aux organismes payeurs.

Ce chapitre a passé en revue les données probantes sur les dispositifs d'administration d'insuline chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte aux fins de fournir des conseils et des approches pratiques quant à leur utilisation. Des mises à jour sont à prévoir dans ce domaine de recherche et de pratique en évolution rapide.

**Contributions des auteurs :** JLS a passé la littérature en revue, rédigé une première ébauche de certaines sections des recommandations, supervisé l'achèvement de la première ébauche des recommandations et édité le manuscrit. MS, TD, LR, TB, AG, JV, MEH et CB ont passé la littérature en revue, rédigé une première ébauche de certaines sections et édité le manuscrit. LAD a résumé les recommandations, passé la littérature en revue, édité le manuscrit et servi d'auteur principal. Les auteurs remercient chaleureusement la Dre Leena Priyambada pour son aide éditoriale.

**Références:**

1. Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: Special needs for children. *Pediatric diabetes*. Jun 2017;18(4):255-261. doi:10.1111/pedi.12491
2. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatric diabetes*. Dec 2005;6(4):193-8. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00131.x
3. Bode BW, Kaufman FR, Vint N. An Expert Opinion on Advanced Insulin Pump Use in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2017;19(3):145-154. doi:10.1089/dia.2016.0354
4. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2012;14(5):418-22. doi:10.1089/dia.2011.0184
5. Hanas R, Adolfsson P. Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):247-252. doi:10.1177/1932296816661348
6. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. Jul 2013;36(7):2035-7. doi:10.2337/dc12-1959
7. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. Aug 2015;32(8):1036-50. doi:10.1111/dme.12676
8. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384
9. Anderzen J, Hermann JM, Samuelsson U, et al. International benchmarking in type 1 diabetes: Large difference in childhood HbA1c between eight high-income countries but similar rise during adolescence-A quality registry study. *Pediatric diabetes*. Jun 2020;21(4):621-627. doi:10.1111/pedi.13014
10. Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, et al. The Transatlantic HbA1c gap: differences in glycaemic control across the lifespan between people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry. *Diabet Med*. May 2020;37(5):848-855. doi:10.1111/dme.14148
11. Miller KM, Beck RW, Foster NC, Maahs DM. HbA1c Levels in Type 1 Diabetes from Early Childhood to Older Adults: A Deeper Dive into the Influence of Technology and Socioeconomic Status on HbA1c in the T1D Exchange Clinic Registry Findings. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2020;22(9):645-650. doi:10.1089/dia.2019.0393
12. Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatric diabetes*. Sep 2013;14(6):447-54. doi:10.1111/pedi.12030
13. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):643-650. doi:10.1111/pedi.12477
14. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. Oct 10 2017;318(14):1358-1366. doi:10.1001/jama.2017.13994
15. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes Care*. Nov 2011;34(11):2379-80. doi:10.2337/dc11-0748
16. Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatric diabetes*. Jan 3 2022;doi:10.1111/pedi.13308
17. Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA(1c) Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes Care*. Sep 2019;42(9):1630-1636. doi:10.2337/dc18-2448
18. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatric diabetes*. Jun 20 2018;doi:10.1111/pedi.12711
19. Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):e1-e2. doi:10.2337/dc19-1214
20. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. Jan 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
21. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*. Mar 2020;43(3):e40-e42. doi:10.2337/dc19-1358
22. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2021;23(7):491-499. doi:10.1089/dia.2020.0618
23. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. May 2021;44(5):1176-1184. doi:10.2337/dc20-1674
24. Addala A, Auzanneau M, Miller K, et al. A Decade of Disparities in Diabetes Technology Use and HbA1c in Pediatric Type 1 Diabetes: A Transatlantic Comparison. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):133-140. doi:10.2337/dc20-0257
25. O'Connor MR, Carlin K, Coker T, Zierler B, Pihoker C. Disparities in Insulin Pump Therapy Persist in Youth With Type 1 Diabetes Despite Rising Overall Pump Use Rates. *J Pediatr Nurs*. Jan - Feb 2019;44:16-21. doi:10.1016/j.pedn.2018.10.005
26. Mönkemöller K, Müller-Godeffroy E, Lilienthal E, et al. The association between socio-economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatric diabetes*. Aug 2019;20(5):637-644. doi:10.1111/pedi.12847
27. Majidi S, Ebekozien O, Noor N, et al. Inequities in Health Outcomes in Children and Adults With Type 1 Diabetes: Data From the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative. *Clin Diabetes*. Jul 2021;39(3):278-283. doi:10.2337/cd21-0028
28. Lipman TH, Smith JA, Patil O, Willi SM, Hawkes CP. Racial disparities in treatment and outcomes of children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Mar 2021;22(2):241-248. doi:10.1111/pedi.13139
29. Lipman TH, Hawkes CP. Racial and Socioeconomic Disparities in Pediatric Type 1 Diabetes: Time for a Paradigm Shift in Approach. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):14-16. doi:10.2337/dci20-0048
30. Dos Santos TJ, Donado Campos JM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. Feb 2021;172:108643. doi:10.1016/j.diabres.2020.108643
31. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. Aug 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
32. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. Dec 2017;40(12):1622-1630. doi:10.2337/dci17-1624

33. Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, Särnblad S. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study. *Pediatric diabetes*. May 2019;20(3):339-344. doi:10.1111/vedi.12817
34. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):81-85. doi:10.1089/dia.2018.0310
35. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. Mar 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444
36. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. Jul-Aug 2012;38(4):562-79. doi:10.1177/0145721712445216
37. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Dec 2016;39(12):2126-2140. doi:10.2337/dc16-2053
38. Naranjo D, Tanenbaum ML, Iturralde E, Hood KK. Diabetes Technology: Uptake, Outcomes, Barriers, and the Intersection With Distress. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2016;10(4):852-8. doi:10.1177/1932296816650900
39. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. Feb 2017;40(2):181-187. doi:10.2337/dc16-1536
40. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatric diabetes*. Oct 2018;19 Suppl 27:302-325. doi:10.1111/vedi.12731
41. Venekamp WJ, Kerr L, Dowsett SA, et al. Functionality and acceptability of a new electronic insulin injection pen with a memory feature. *Curr Med Res Opin*. Feb 2006;22(2):315-25. doi:10.1185/030079906x80477
42. Olsen BS, Lilleøre SK, Korsholm CN, Kracht T. Novopen Echo® for the delivery of insulin: a comparison of usability, functionality and preference among pediatric subjects, their parents, and health care professionals. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 1 2010;4(6):1468-75. doi:10.1177/193229681000400622
43. Guo X, Somavilla B, Vanterpool G, Qvist M, Bethien M, Lilleøre SK. Evaluation of a new durable insulin pen with memory function among people with diabetes and healthcare professionals. *Expert Opin Drug Deliv*. Apr 2012;9(4):355-6. doi:10.1517/17425247.2012.671808
44. Klausmann G, Hramiak I, Qvist M, Mikkelsen KH, Guo X. Evaluation of preference for a novel durable insulin pen with memory function among patients with diabetes and health care professionals. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:285-92. doi:10.2147/ppa.s41929
45. Danne T, Forst T, Deinhard J, Rose L, Moennig E, Haupt A. No effect of insulin pen with memory function on glycemic control in a patient cohort with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized open-label study. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 1 2012;6(6):1392-7. doi:10.1177/193229681200600619
46. Adolfsson P, Veijola R, Huot C, Hansen HD, Lademann JB, Phillip M. Safety and patient perception of an insulin pen with simple memory function for children and adolescents with type 1 diabetes—the REMIND study. *Curr Med Res Opin*. Sep 2012;28(9):1455-63. doi:10.1185/03007995.2012.698258
47. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Ruiz L. Insulclock: A Novel Insulin Delivery Optimization and Tracking System. *Diabetes technology & therapeutics*. Apr 2019;21(4):209-214. doi:10.1089/dia.2018.0361
48. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et al. Nonadherence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled Pen Cap Is Associated With Poor Glycemic Control. *Diabetes care*. Jun 2019;42(6):1129-1131. doi:10.2337/dc18-1631
49. Toschi E, Slyne C, Greenberg JM, et al. Examining the Relationship Between Pre- and Postprandial Glucose Levels and Insulin Bolus Timing Using Bluetooth-Enabled Insulin Pen Cap Technology and Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2020;22(1):19-24. doi:10.1089/dia.2019.0186
50. Jendle J, Ericsson Å, Gungaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis. *Diabetes Ther*. Jan 2021;12(1):373-388. doi:10.1007/s13300-020-00980-1
51. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med*. Mar 15 1979;300(11):573-8. doi:10.1056/NEJM197903153001101
52. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. Jan 28 1978;1(6107):204-7.
53. Pickup JC, Keen H, Stevenson RW, et al. Insulin via continuous subcutaneous infusion. *Lancet*. Nov 4 1978;2(8097):988-9.
54. Ahern JA, Boland EA, Doane R, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric diabetes*. Mar 2002;3(1):10-5. doi:10.1034/j.1399-5448.2002.30103.x
55. Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul-Aug 2002;15(7):1005-10.
56. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. Oct 2002;141(4):490-5. doi:10.1067/mpd.2002.127500
57. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. Clinical Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr*. Dec 2003;143(6):796-801. doi:10.1067/S0022-3476(03)00579-1
58. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. Clinical Trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Mar 2003;16(3):393-9.
59. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2003;26(4):1142-6.
60. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatric diabetes*. Feb 2006;7(1):25-31. doi:10.1111/j.1399-543X.2006.00145.x
61. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med*. Aug 2006;23(8):900-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01935.x
62. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2005;7(6):876-84. doi:10.1089/dia.2005.7.876
63. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Pediatrics*. Feb 2001;107(2):351-6.
64. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. Jun 2006;117(6):2126-31. doi:10.1542/peds.2005-2621
65. Mack-Fogg JE, Orlowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatric diabetes*. Mar 2005;6(1):17-21. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00090.x
66. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics*. Jun 2006;117(6):2132-7. doi:10.1542/peds.2005-2363
67. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics*. Dec 2004;114(6):1601-5. doi:10.1542/peds.2004-0092
68. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med*. Jan 2008;25(1):80-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02311.x
69. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Diabetes Care*. Nov

- 1999;22(11):1779-84.
70. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. Jul 2004;27(7):1554-8.
  71. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. Jul 2004;114(1):e91-5.
  72. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A. An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. Jul-Aug 2005;21(4):347-52. doi:10.1002/dmrr.520
  73. Schiaffini R, Patera PI, Bizzarri C, Ciampalini P, Cappa M. Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin. *J Endocrinol Invest*. Jul-Aug 2007;30(7):572-7.
  74. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. Sep 2004;145(3):380-4. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.022
  75. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2005;28(1):15-9.
  76. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Jun 2005;28(6):1277-81.
  77. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*. Sep 2003;112(3 Pt 1):559-64.
  78. Opari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. Dec 2007;8(6):377-83. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00283.x
  79. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLoS one*. 2016;11(4):e0153033. doi:10.1371/journal.pone.0153033
  80. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. Jun 2008;51(6):941-51. doi:10.1007/s00125-008-0974-3
  81. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric diabetes*. Feb 2009;10(1):52-8. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00440.x
  82. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. Jul 2008;25(7):765-74. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x
  83. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. Jan 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
  84. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care*. Nov 2019;42(11):2050-2056. doi:10.2337/dc19-0345
  85. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatric diabetes*. Oct 2016;17 Suppl 23:38-45. doi:10.1111/pedi.12416
  86. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, et al. Improved glycaemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2007;9(5):421-8. doi:10.1089/dia.2007.0214
  87. 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*. Nov 2013;56(11):2392-400. doi:10.1007/s00125-013-3007-9
  88. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000377. doi:10.1136/bmjdr-2016-000377
  89. Burckhardt MA, Smith GJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Real-world outcomes of insulin pump compared to injection therapy in a population-based sample of children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1459-1466. doi:10.1111/pedi.12754
  90. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. Jun 2007;30(6):1653-62. doi:10.2337/dc07-9922
  91. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. Managing diabetes in preschool children. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):499-517. doi:10.1111/pedi.12554
  92. Botros S, Islam N, Hursh B. Insulin pump therapy, pre-pump hemoglobin A1c and metabolic improvement in children with type 1 diabetes at a tertiary Canadian children's hospital. *Pediatric diabetes*. Jun 2019;20(4):427-433. doi:10.1111/pedi.12834
  93. Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2006;8(6):663-70. doi:10.1089/dia.2006.8.663
  94. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. Dec 2008;9(6):590-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x
  95. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*. Dec 1989;6(9):766-71.
  96. Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health*. Jan 2021;5(1):17-25. doi:10.1016/s2352-4642(20)30339-4
  97. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, et al. Effectiveness of early intensive therapy on beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Dec 2013;36(12):4030-5. doi:10.2337/dc13-1074
  98. Dos Santos TJ, Dave C, MacLeish S, Wood JR. Diabetes technologies for children and adolescents with type 1 diabetes are highly dependent on coverage and reimbursement: results from a worldwide survey. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Nov 2021;9(2):doi:10.1136/bmjdr-2021-002537
  99. Lin MH, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Race, socioeconomic status, and treatment center are associated with insulin pump therapy in youth in the first year following diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2013;15(11):929-34. doi:10.1089/dia.2013.0132
  100. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatric diabetes*. Dec 2014;15(8):564-72. doi:10.1111/pedi.12121
  101. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, et al. Insulin Pump Use in Young Children with Type 1 Diabetes: Sociodemographic Factors and Parent-Reported Barriers. *Diabetes technology & therapeutics*. Jun 2017;19(6):363-369. doi:10.1089/dia.2016.0375
  102. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, et al. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. Mar 2010;11(2):116-21. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00546.x
  103. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al. Evaluation of Pump Discontinuation and Associated Factors in the T1D Exchange Clinic Registry. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):224-232. doi:10.1177/1932296816663963
  104. Wong JC, Dolan LM, Yang TT, Hood KK. Insulin pump use and glycaemic

- control in adolescents with type 1 diabetes: Predictors of change in method of insulin delivery across two years. *Pediatric diabetes*. Dec 2015;16(8):592-9. doi:10.1111/pedi.12221
105. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents—a prospective study. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2014;16(9):558-62. doi:10.1089/dia.2013.0388
  106. Guenego A, Bouzille G, Breitel S, et al. Insulin Pump Failures: Has There Been an Improvement? Update of a Prospective Observational Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2016;18(12):820-824. doi:10.1089/dia.2016.0265
  107. Heinemann L, Walsh J, Roberts R. We Need More Research and Better Designs for Insulin Infusion Sets. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2014;8(2):199-202. doi:10.1177/1932296814523882
  108. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 01 2012;6(4):954-64. doi:10.1177/193229681200600429
  109. Heinemann L. Insulin Infusion Sets: A Critical Reappraisal. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2016;18(5):327-33. doi:10.1089/dia.2016.0013
  110. Cescon M, DeSalvo DJ, Ly TT, et al. Early Detection of Infusion Set Failure During Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. Sep 12 2016;doi:10.1177/1932296816663962
  111. Forlenza GP, Deshpande S, Ly TT, et al. Application of Zone Model Predictive Control Artificial Pancreas During Extended Use of Infusion Set and Sensor: A Randomized Crossover-Controlled Home-Use Trial. *Diabetes Care*. 2017;dc170500.
  112. Alva S, Castorino K, Cho H, Ou J. Feasibility of Continuous Ketone Monitoring in Subcutaneous Tissue Using a Ketone Sensor. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2021;15(4):768-774. doi:10.1177/19322968211008185
  113. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric diabetes*. Feb 2009;10(1):33-7. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00441.x
  114. Brorsson AL, Viklund G, Orqvist E, Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatric diabetes*. Nov 2015;16(7):546-53. doi:10.1111/pedi.12209
  115. Wolfsdorf Joseph I., Nicol G, Michael A, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatric diabetes*. 0(ja)doi:doi:10.1111/pedi.12701
  116. Alemzadeh R, Parton EA, Holzum MK. Feasibility of continuous subcutaneous insulin infusion and daily supplemental insulin glargine injection in children with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Aug 2009;11(8):481-6. doi:10.1089/dia.2008.0124
  117. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipo hypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Mar 2002;25(3):634.
  118. Kordonouri O, Biester T, Schnell K, et al. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2015;9(2):206-8. doi:10.1177/1932296814558348
  119. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipo hypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(8):393-6. doi:10.1055/s-2001-18991
  120. DeSalvo DJ, Maahs DM, Messer L, et al. Effect of lipo hypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Oct 2015;38(10):e166-7. doi:10.2337/dc15-1267
  121. Burgmann J, Biester T, Grothaus J, Kordonouri O, Ott H. Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Dec 2020;21(8):1556-1565. doi:10.1111/pedi.13130
  122. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatric diabetes*. Jun 2018;19(4):733-740. doi:10.1111/pedi.12652
  123. Marks BE, Wolfsdorf JI, Waldman G, Stafford DE, Garvey KC. Pediatric Endocrinology Trainees' Education and Knowledge About Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2019;21(3):105-109. doi:10.1089/dia.2018.0331
  124. Marks BE, Waldman G, Reardon K, et al. Improving pediatric endocrinology trainees' knowledge about insulin pumps and continuous glucose monitors with online spaced education: Technology Knowledge Optimization in T1D (TeKnO T1D). *Pediatric diabetes*. Aug 2020;21(5):814-823. doi:10.1111/pedi.13010
  125. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. Sep 2014;15 Suppl 20:154-79. doi:10.1111/pedi.12165
  126. Deiss D, Adolfsson P, Alkemade-van Zomeren M, et al. Insulin Infusion Set Use: European Perspectives and Recommendations. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2016;18(9):517-24. doi:10.1089/dia.2016.07281.sf
  127. 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. doi:10.1136/bmjdc-2014-000040
  128. Del Favero S, Boscarì F, Messori M, et al. Randomized Summer Camp Crossover Trial in 5- to 9-Year-Old Children: Outpatient Wearable Artificial Pancreas Is Feasible and Safe. *Diabetes Care*. Jul 2016;39(7):1180-5. doi:10.2337/dc15-2815
  129. Ruan Y, Elleri D, Allen JM, et al. Pharmacokinetics of diluted (U20) insulin aspart compared with standard (U100) in children aged 3-6 years with type 1 diabetes during closed-loop insulin delivery: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. Apr 2015;58(4):687-90. doi:10.1007/s00125-014-3483-6
  130. Mianowska B, Fendler W, Tomasik B, Mlynarski W, Szadkowska A. Effect of Insulin Dilution on Lowering Glycemic Variability in Pump-Treated Young Children with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2015;17(9):605-10. doi:10.1089/dia.2014.0392
  131. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, Eugster EA, Dimeglio LA. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2006;74(3):217-21. doi:10.3201/eid1204.050751
  132. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. Sep 2008;51(9):1594-601. doi:10.1007/s00125-008-1072-2
  133. Rasmussen VF, Vestergaard ET, Schwandt A, et al. Proportion of Basal to Total Insulin Dose Is Associated with Metabolic Control, Body Mass Index, and Treatment Modality in Children with Type 1 Diabetes—A Cross-Sectional Study with Data from the International SWEET Registry. *J Pediatr*. Dec 2019;215:216-222 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.06.002
  134. Tsilikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. Oct 2006;29(10):2200-4. doi:10.2337/dc06-0495
  135. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2008;10(5):377-83. doi:10.1089/dia.2008.0068
  136. Bergenstal RM, Tamborlane WW, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *N Engl J Med*. Jul 22 2010;363(4):311-20. doi:10.1056/NEJMoa1002853
  137. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2012;14(7):644-7. doi:10.1089/dia.2011.0294
  138. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatric diabetes*. Feb 2012;13(1):6-11. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x
  139. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. Dec 2010;53(12):2487-95. doi:10.1007/s00125-010-1878-6
  140. Abraham MB, Smith GJ, Nicholas JA, et al. Effect of frequency of sensor use on glycaemic control in individuals on sensor-augmented pump therapy

- with and without Predictive Low Glucose Management System. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;01/01/2020;159:107989. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107989>
141. Roze S, Smith-Palmer J, de Portu S, Ozdemir Saltik AZ, Akgul T, Deyneli O. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy Versus Continuous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes in Turkey. *Diabetes technology & therapeutics.* Dec 2019;21(12):727-735. doi:10.1089/dia.2019.0198
  142. Roze S, Payet V, Debroucker F, de PS, Cucherat M. Projection of Long Term Health Economic Benefits of Sensor Augmented Pump (Sap) Versus Pump Therapy Alone (Csii) In Uncontrolled Type 1 Diabetes In France. *Value Health.* Nov 2014;17(7):A348. doi:10.1016/j.jval.2014.08.715
  143. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med.* Sep 2020;26(9):1380-1384. doi:10.1038/s41591-020-1045-7
  144. Shah VN, Rewers A., Garg S. . Glucose Monitoring Devices. In: Fabris C, Kovatchev B., ed. *Glucose Monitoring Devices: Measuring Blood Glucose to Manage and Control Diabetes.* Elsevier; 2020:257-274:chap Low glucose suspend systems.
  145. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Clinical equipoise: an argument for expedited approval of the first small step toward an autonomous artificial pancreas. Editorial Research Support, N.I.H., Extramural. *Expert Rev Med Devices.* Jul 2012;9(4):315-7. doi:10.1586/erd.12.33
  146. Elleri D, Allen JM, Nodale M, et al. Suspended insulin infusion during overnight closed-loop glucose control in children and adolescents with Type 1 diabetes. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabet Med.* Apr 2010;27(4):480-4. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.02964.x
  147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med.* Jun 22 2013;doi:10.1056/NEJMoa1303576
  148. 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. Research Support, Non-U.S. Gov't. *JAMA.* Sep 25 2013;310(12):1240-7. doi:10.1001/jama.2013.277818
  149. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castaneda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med.* Sep 2019;36(9):1100-1108. doi:10.1111/dme.14043
  150. Sherr JL, Collazo MP, Cengiz E, et al. Safety of Nighttime 2-Hour Suspension of Basal Insulin in Pump-Treated Type 1 Diabetes Even in the Absence of Low Glucose. *Diabetes Care.* Oct 29 2013;doi:10.2337/dc13-1608
  151. Conget I, Martin-Vaquero P, Roze S, et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* Aug - Sep 2018;65(7):380-386. doi:10.1016/j.endinu.2018.03.008
  152. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes technology & therapeutics.* Feb 2016;18(2):75-84. doi:10.1089/dia.2015.0224
  153. Excellence NfHaC. Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg21>
  154. Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric diabetes.* Nov 2020;21(7):1256-1267. doi:10.1111/pedi.13088
  155. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care.* Jul 2014;37(7):1885-91. doi:10.2337/dc13-2159
  156. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology.* Nov 2016;10(6):1216-1221. doi:10.1177/1932296816645119
  157. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care.* Jul 2015;38(7):1197-204. doi:10.2337/dc14-3053
  158. Beck RW, Raghinaru D, Wadwa RP, et al. Frequency of morning ketosis after overnight insulin suspension using an automated nocturnal predictive low glucose suspend system. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care.* May 2014;37(5):1224-9. doi:10.2337/dc13-2775
  159. Wadwa RP, Chase HP, Raghinaru D, et al. Ketone production in children with type 1 diabetes, ages 4-14 years, with and without nocturnal insulin pump suspension. *Pediatric diabetes.* Sep 2017;18(6):422-427. doi:10.1111/pedi.12410
  160. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes technology & therapeutics.* May 2017;19(5):288-292. doi:10.1089/dia.2016.0319
  161. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* Jun 2017;40(6):764-770. doi:10.2337/dc16-2584
  162. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* Feb 2018;41(2):303-310. doi:10.2337/dc17-1604
  163. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care.* Oct 2018;41(10):2155-2161. doi:10.2337/dc18-0771
  164. Pinsker JE, Leas S, Müller L, Habif S. Real-World Improvements in Hypoglycemia in an Insulin-Dependent Cohort With Diabetes Mellitus Pre/Post Tandem Basal-Iq Technology Remote Software Update. *Endocrine Practice.* 2020;26(7):714-721. doi:10.4158/ep-2019-0554
  165. Muller L, Habif S, Leas S, Aronoff-Spencer E. Reducing Hypoglycemia in the Real World: A Retrospective Analysis of Predictive Low-Glucose Suspend Technology in an Ambulatory Insulin-Dependent Cohort. *Diabetes Technol Ther.* Sep 2019;21(9):478-484. doi:10.1089/dia.2019.0190
  166. Messer LH, Campbell K, Pyle L, Forlenza GP. Basal-IQ technology in the real world: satisfaction and reduction of diabetes burden in individuals with type 1 diabetes. *Diabet Med.* Jun 2021;38(6):e14381. doi:10.1111/dme.14381
  167. Chen E, King F, Kohn MA, Spanakis EK, Breton M, Klonoff DC. A Review of Predictive Low Glucose Suspend and Its Effectiveness in Preventing Nocturnal Hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics.* Oct 2019;21(10):602-609. doi:10.1089/dia.2019.0119
  168. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatric diabetes.* Jan 19 2017;doi:10.1111/pedi.12503
  169. Steil G, Rebrin K, Mastrototaro JJ. Metabolic modelling and the closed-loop insulin delivery problem. *Diabetes research and clinical practice.* 2006;74:S183-S186.
  170. 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.* May 2008;31(5):934-9. doi:10.2337/dc07-1967
  171. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas.* 2004;25(4):905.
  172. Mauseth R, Wang Y, Dassau E, et al. Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor. *Journal of diabetes science and technology.* 2010;4(4):913-922.
  173. Steil G. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for proportional-integral-derivative control. *Journal of diabetes science and technology.* 11/01/2013 2013;7(6)doi:10.1177/193229681300700623
  174. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia.* May 2021;64(5):1007-1015. doi:10.1007/s00125-021-05391-w
  175. Bequette B. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for

- model predictive control. *Journal of diabetes science and technology*. 11/01/2013 2013;7(6)doi:10.1177/193229681300700624
176. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care*. 07 2016;39(7):1135-42. doi:10.2337/dc15-2344
  177. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, et al. Response to Comment on Pinsker et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142. *Diabetes Care*. 01 2017;40(1):e4-e5. doi:10.2337/dci16-0038
  178. Steil GM. Comment on Pinsker et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142. *Diabetes Care*. 01 2017;40(1):e3. doi:10.2337/dci16-1693
  179. Karageorgiou V, Papaioannou T, Bellou I, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019 Jan 2019;90doi:10.1016/j.metabol.2018.10.002
  180. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;
  181. Ware J, Allen J, Boughton C, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 01/20/2022 2022;386(3)doi:10.1056/NEJMoa2111673
  182. Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2021;44(4):969-975. doi:10.2337/dc20-2250
  183. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. Oct 13 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/S0140-6736(18)31947-0
  184. Brown S, Kovatchev B, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 10/31/2019 2019;381(18)doi:10.1056/NEJMoa1907863
  185. Breton M, Kanapka L, Beck R, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 08/27/2020 2020;383(9)doi:10.1056/NEJMoa2004736
  186. Bergenstal R, Nimri R, Beck R, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet (London, England)*. 01/16/2021 2021;397(10270)doi:10.1016/S0140-6736(20)32514-9
  187. Benhamou P, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet Digital health*. 2019 May 2019;1(1)doi:10.1016/S2589-7500(19)30003-2
  188. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6-12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. *Lancet Digit Health*. Mar 2022;4(3):e158-e168. doi:10.1016/s2589-7500(21)00271-5
  189. von dem Berge T, Remus K, Biester S, et al. In-home use of a hybrid closed loop achieves time-in-range targets in preschoolers and school children: Results from a randomized, controlled, crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Apr 4 2022;doi:10.1111/dom.14706
  190. Forlenza G, Ekhlaspour L, DiMeglio L, et al. Glycemic Outcomes of Children 2-6 Years of Age with Type 1 Diabetes during the Pediatric MiniMed™ 670G System Trial. *Pediatric diabetes*. 01/10/2022 2022;doi:10.1111/pedi.13312
  191. Brown S, Forlenza G, Bode B, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 06/07/2021 2021;doi:10.2337/dc21-0172
  192. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 16 2021;doi:10.1089/dia.2021.0319
  193. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. Oct 4 2016;316(13):1407-1408. doi:10.1001/jama.2016.11708
  194. 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 technology & therapeutics*. Jan 30 2017;doi:10.1089/dia.2016.0421
  195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2019;21(1):11-19. doi:10.1089/dia.2018.0264
  196. Sherr JL, Bode BW, Forlenza GP, et al. Safety and Glycemic Outcomes With a Tubeless Automated Insulin Delivery System in Very Young Children With Type 1 Diabetes: A Single-Arm Multicenter Clinical Trial. *Diabetes Care*. Jun 9 2022;doi:10.2337/dc21-2359
  197. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 10 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/S0140-6736(18)31947-0
  198. Carlson A, Sherr J, Shulman D, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 11/16/2021 2021;doi:10.1089/dia.2021.0319
  199. Fredette ME, Zonfrillo MR, Park S, Quintos JB, Gruppuso PA, Topor LS. Self-reported insulin pump prescribing practices in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Aug 2021;22(5):758-765. doi:10.1111/pedi.13213
  200. Ekhlaspour L, Town MA, Raghinaru D, Lum J, Brown S, Buckingham BA. Glycemic Outcomes in Baseline Hemoglobin A1C Subgroups in the International Diabetes Closed-Loop (iDCL) Trial. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 12 2022;doi:10.1089/dia.2021.0524
  201. Forlenza GP, Breton MD, Kovatchev BP. Candidate Selection for Hybrid Closed Loop Systems. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2021;23(11):760-762. doi:10.1089/dia.2021.0217
  202. Da Silva J, Bosi E, Jendle J, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021 Aug 2021;23(8)doi:10.1111/dom.14424
  203. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. Dec 2019;42(12):2190-2196. doi:10.2337/dc19-0855
  204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. Mar 2020;21(2):310-318. doi:10.1111/pedi.12962
  205. DuBose SN, Bauza C, Verdejo A, et al. Real-World, Patient-Reported and Clinic Data from Individuals with Type 1 Diabetes Using the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):791-798. doi:10.1089/dia.2021.0176
  206. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2021;23(9):601-608. doi:10.1089/dia.2021.0097
  207. Da Silva J, Lepore G, Battelino T, et al. Real-world Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4'120 Users. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 15 2021;doi:10.1089/dia.2021.0203
  208. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-Lopez A, Gil-Poch E, Martin-Romo I, Arroyo-Diez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract*. Aug 2021;178:108986. doi:10.1016/j.diabres.2021.108986
  209. Tauschmann M, Allen J, Nagl K, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes care*. 2019 Apr 2019;42(4)doi:10.2337/dc18-1881
  210. Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, et al. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements: Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care*. Jul 2019;42(7):1344-1347. doi:10.2337/dc18-2625
  211. Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, Cobelli C, Petruzelkova L. In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2020;22(2):112-120. doi:10.1089/dia.2019.0375
  212. Lum J, Bailey R, Barnes-Lomen V, et al. A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021 May 2021;23(5)

- doi:10.1089/dia.2020.0535
213. Braune K, Lal R, Petruželková L, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2022 Jan 2022;10(1)doi:10.1016/S2213-8587(21)00267-9
  214. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. Sep 8 2022;387(10):869-881. doi:10.1056/NEJMoa2203913
  215. Hsu L, Buckingham B, Basina M, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed(TM) 670G System. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2021;23(1):1-7. doi:10.1089/dia.2020.0083
  216. Bode B, Carlson A, Liu R, et al. Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):828-836. doi:10.1089/dia.2021.0184
  217. Dovc K, Piona C, Yesiltepe Mutlu G, et al. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):29-36. doi:10.2337/dc19-0895
  218. Lo Presti J, Galderisi A, Doyle III F, et al. Intraperitoneal Insulin Delivery: Evidence of a Physiological Route for Artificial Pancreas From Compartmental Modeling. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022;1(6)doi:10.1177/19322968221076559
  219. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. *Journal of diabetes science and technology*. 2008 Jul 2008;2(4)doi:10.1177/193229680800200429
  220. Dassau E, Renard E, Place J, et al. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycaemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2017;19(12):1698-1705. doi:10.1111/dom.12999
  221. Galderisi A, Cohen N, Calhoun P, et al. Effect of Afrezza on Glucose Dynamics During HCL Treatment. *Diabetes Care*. Sep 2020;43(9):2146-2152. doi:10.2337/dc20-0091
  222. Levitsky L. Reducing Caretaker Burden, Protecting Young Brains and Bodies. editorial. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2119915>. 2022-01-19 2022;doi:NJ202201203860314
  223. Gregory J, Cherrington A, Moore D. The Peripheral Peril: Injected Insulin Induces Insulin Insensitivity in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020 May 2020;69(5)doi:10.2337/dbi19-0026
  224. Gregory J, Smith T, Slaughter J, et al. Iatrogenic Hyperinsulinemia, Not Hyperglycemia, Drives Insulin Resistance in Type 1 Diabetes as Revealed by Comparison With GCK-MODY (MODY2). *Diabetes*. 2019 Aug 2019;68(8) doi:10.2337/db19-0324
  225. 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.
  226. Tsoukas MA, Majdour D, Yale JF, et al. A fully artificial pancreas versus a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial. *Lancet Digital Health*. Nov 2021;3(11):E723-E732. doi:10.1016/S2589-7500(21)00139-4
  227. Biester T, Muller I, von dem Berge T, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Feb 2021;23(2):599-608. doi:10.1111/dom.14258
  228. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. Jul 24 2014;371(4):313-25. doi:10.1056/NEJMoa1314474
  229. 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. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. Mar 2016;4(3):233-43. doi:10.1016/S2213-8587(15)00489-1
  230. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2016;101(1):214-23. doi:10.1210/jc.2015-3003
  231. Blauw H, van Bon A, Koops R, DeVries J. Performance and safety of an integrated bi-hormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(7):671-677.
  232. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *The Lancet*. 2017;389(10067):369-380.
  233. Castle JR, Elander M. Long-Term Safety and Tolerability of Dasiglucagon, a Stable-in-Solution Glucagon Analogue. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):94-96. doi:10.1089/dia.2018.0363
  234. Castle J, El Youssef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D, Ramsey K, Leitschuh J, Rajbeharrysingh U, Senf B, Sugerman S, Gabo V, Jacobs PJ. Randomized outpatient trial of single and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes Care*. 2018;
  235. Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, et al. Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jun 23 2016;doi:10.1111/dom.12707
  236. DeBoer MD, Chernavsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with T1D. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):540-546. doi:10.1111/pedi.12454
  237. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2016;18(12):794-799. doi:10.1089/dia.2016.0311
  238. Tagougui S, Taleb N, Legault L, et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia*. Nov 2020;63(11):2282-2291. doi:10.1007/s00125-020-05244-y
  239. Messer LH, Forlenza GP, Wadwa RP, et al. The dawn of automated insulin delivery: A new clinical framework to conceptualize insulin administration. *Pediatric diabetes*. Jun 27 2017;doi:10.1111/pedi.12535
  240. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. Aug 2019;21(8):462-469. doi:10.1089/dia.2019.0105
  241. Boughton CK, Hartnell S, Allen JM, Fuchs J, Hovorka R. Training and Support for Hybrid Closed-Loop Therapy. *Journal of diabetes science and technology*. Jan 2022;16(1):218-223. doi:10.1177/1932296820955168
  242. Berget C, Thomas SE, Messer LH, et al. A Clinical Training Program for Hybrid Closed Loop Therapy in a Pediatric Diabetes Clinic. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2020;14(2):290-296. doi:10.1177/1932296819835183
  243. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Fisher H, Umer F, Hussain K. 10-Day structured initiation protocol from multiple daily injection to hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. Jun 2020;57(6):681-687. doi:10.1007/s00592-019-01472-w
  244. Blair J, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. *Health Technol Assess*. Aug 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420
  245. Papadakis JL, Anderson LM, Garza K, et al. Psychosocial Aspects of Diabetes Technology Use: The Child and Family Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2020;49(1):127-141. doi:10.1016/j.ecl.2019.10.004
  246. Lukács A, Mayer K, Sasvári P, Barkai L. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes in the context of resilience. *Pediatric Diabetes*. Dec 2018;19(8):1481-1486. doi:10.1111/pedi.12769
  247. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2019;14(6):e0217655. doi:10.1371/journal.pone.0217655
  248. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1471-1480. doi:10.1111/pedi.12777
  249. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. The impact of using a closed-loop system on food choices and eating practices among people with Type 1 diabetes: a qualitative study involving adults, teenagers and parents. *Diabet Med*. Jun 2019;36(6):753-760. doi:10.1111/dme.13887

250. Lawson ML, Verbeeten KC, Courtney JM, et al. Timing of CGM initiation in pediatric diabetes: The CGM TIME Trial. *Pediatric diabetes*. Mar 2021;22(2):279-287. doi:10.1111/pedi.13144
251. Verbeeten KC, Perez Trejo ME, Tang K, et al. Fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents: Effect of pump therapy and continuous glucose monitoring with option of low glucose suspend in the CGM TIME trial. *Pediatric diabetes*. Mar 2021;22(2):288-293. doi:10.1111/pedi.13150
252. Naranjo D, Suttiratana SC, Iturralde E, et al. What End Users and Stakeholders Want From Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Care*. Nov 2017;40(11):1453-1461. doi:10.2337/dc17-0400
253. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2020;22(11):794-800. doi:10.1089/dia.2020.0057
254. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. Participants' Experiences of, and Views About, Daytime Use of a Day-and-Night Hybrid Closed-Loop System in Real Life Settings: Longitudinal Qualitative Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2019;21(3):119-127. doi:10.1089/dia.2018.0306
255. Farrington C. Psychosocial impacts of hybrid closed-loop systems in the management of diabetes: a review. *Diabet Med*. Apr 2018;35(4):436-449. doi:10.1111/dme.13567
256. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes technology & therapeutics*. Apr 2019;21(4):159-169. doi:10.1089/dia.2019.0011
257. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero-Pérez MDM, Arroyo-Diez FJ. Prospective Analysis of the Impact of Commercialized Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control, Glycemic Variability, and Patient-Related Outcomes in Children and Adults: A Focus on Superiority Over Predictive Low-Glucose Suspend Technology. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2020;22(12):912-919. doi:10.1089/dia.2019.0400
258. Cobry EC, Kanapka LG, Cengiz E, et al. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Parents and Children with Type 1 Diabetes Using Closed-Loop Control. *Diabetes technology & therapeutics*. Jun 2021;23(6):401-409. doi:10.1089/dia.2020.0532
259. Forlenza GP, Messer LH, Berget C, Wadwa RP, Driscoll KA. Biopsychosocial Factors Associated With Satisfaction and Sustained Use of Artificial Pancreas Technology and Its Components: a Call to the Technology Field. *Current diabetes reports*. Sep 26 2018;18(11):114. doi:10.1007/s11892-018-1078-1
260. Messer LH, Berget C, Vigers T, et al. Real world hybrid closed-loop discontinuation: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatric diabetes*. Mar 2020;21(2):319-327. doi:10.1111/pedi.12971
261. Messer LH, Berget C, Pyle L, et al. Real-World Use of a New Hybrid Closed Loop Improves Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):837-843. doi:10.1089/dia.2021.0165
262. Garza KP, Jedraszko A, Weil LEG, et al. Automated Insulin Delivery Systems: Hopes and Expectations of Family Members. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2018;20(3):222-228. doi:10.1089/dia.2017.0301
263. Weissberg-Benchell J, Shapiro JB, Hood K, et al. Assessing patient-reported outcomes for automated insulin delivery systems: the psychometric properties of the INSPIRE measures. *Diabet Med*. May 2019;36(5):644-652. doi:10.1111/dme.13930
264. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, Haak T, Al-Khatib M, Hermanns N. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. May 2020;8(5):436-446. doi:10.1016/s2213-8587(20)30042-5
265. Messer LH, Berget C, Ernst A, Towers L, Slover RH, Forlenza GP. Initiating hybrid closed loop: A program evaluation of an educator-led Control-IQ follow-up at a large pediatric clinic. *Pediatric diabetes*. Jun 2021;22(4):586-593. doi:10.1111/pedi.13183
266. Kichler J, Harris M, Weissberg-Benchell J. Contemporary roles of the pediatric psychologist in diabetes care. *Current diabetes reviews*. 2015 2015;11(4)doi:10.2174/1573399811666150421104449
267. Hilliard ME, De Wit M, Wasserman RM, et al. Screening and support for emotional burdens of youth with type 1 diabetes: Strategies for diabetes care providers. *Pediatric diabetes*. May 2018;19(3):534-543. doi:10.1111/pedi.12575
268. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Non-Diabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 25 2019;doi:10.1210/jc.2018-02763
269. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6–12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. 2022;4:accepted article.