

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

Insulinothérapie chez l'enfant et l'adolescent diabétique

Eda Cengiz¹ | Thomas Danne² | Tariq Ahmad³ | Ahila Ayyavoo⁴ | David Beran⁵ | Sarah Ehtisham⁶ | Jan Fairchild⁷ | Przemyslaw Jarosz-Chobot⁸ | Sze May Ng^{9,10} | Megan Paterson¹¹ | Ethel Codner¹²

¹University of California San Francisco (UCSF) Pediatric Diabetes Program, UCSF School of Medicine, San Francisco, CA, USA

²Auf Der Bult, Diabetes Center for Children and Adolescents, Hannover, Germany

³Pediatric Endocrinology, UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, USA

⁴GKNM Hospital, Coimbatore, India.

⁵Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Faculty of Medicine University of Geneva and Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine Diabetes Centre, Geneva, Switzerland

⁶Mediclinic City Hospital, Dubai, UAE

⁷Department of Endocrinology and Diabetes, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia

⁸Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁹Paediatric Department, Southport and Ormskirk NHS Trust, Southport, UK

¹⁰Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

¹¹John Hunter Children's Hospital, HRMC NSW, Australia

¹²Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Auteur correspondant : Eda Cengiz, MD, MHS, FAAP, Professor of Pediatrics, UCSF Benioff Professor in Children's Health, Director, Pediatric Diabetes Program, University of California San Francisco School of Medicine, 1500 Owens St. Suite 300, San Francisco, CA 94158, Email: Eda.Cengiz@ucsf.edu

Mots clés : Diabète de type 1, insuline, enfants, adolescents

1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

- Mise à jour des rubriques sur l'insulinothérapie, y compris les nouvelles formulations d'insuline basale et de bolus
- Recommandations affinées sur les principes des schémas d'insulinothérapie intensifs
- Examen du rôle et de la justification des nouveaux analogues de l'insuline, des biosimilaires et des dispositifs technologiques du diabète pour l'insulinothérapie en diabétologie pédiatrique
- Aspects clés à prendre en considération quant à l'accès à l'insuline et son abordabilité

2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

- L'insulinothérapie doit être instaurée dès que possible après le diagnostic (généralement dans les six heures en cas de cétonurie)

pour prévenir la décompensation métabolique et l'acidocétose diabétique (ACD). **A**

- Les schémas insuliniques intensifs administrés par des combinaisons d'injections quotidiennes multiples ou de traitement par pompe avec substitution de l'insuline basale et prandiale visant à une glycémie optimale sont devenus la référence absolue pour le traitement du diabète chez les enfants de tous âges. **E**
- L'insulinothérapie doit être individualisée afin d'atteindre des objectifs glycémiques optimaux pour réduire les complications du diabète. **E**
- Il a été démontré de manière concluante que l'atteinte et l'amélioration des objectifs glycémiques par une insulinothérapie intensive réduisaient les complications, les comorbidités et la mortalité liées au diabète chez l'adolescent et l'adulte. A Il n'y a aucune raison de croire que ce n'est pas aussi le cas chez les jeunes enfants. **E**
- Dans toutes les tranches d'âge, il faut chercher à parvenir

à un remplacement aussi proche que possible de l'insuline physiologique et à un contrôle glycémique optimal à l'aide des insulines basales et prandiales disponibles localement. **A**

- L'insulinothérapie doit s'accompagner d'une éducation complète adaptée à l'âge, à la maturité et aux besoins individuels de l'enfant et de sa famille, quel que soit le schéma insulinaire. **A**
- Il faut cibler une administration d'insuline appropriée tout au long d'une période de 24 heures pour couvrir les besoins basaux et l'insuline de bolus (prandiale) afin de tenter de s'adapter à l'effet glycémique des repas. **E**
- L'administration d'insuline prandiale avant chaque repas est supérieure à l'injection postprandiale et est préférable si possible. **C**
- La dose d'insuline quotidienne varie considérablement d'un individu à l'autre et change au fil du temps. Elle doit donc être régulièrement réexaminée et réévaluée. **E**
- La répartition de la dose d'insuline au cours de la journée varie considérablement d'une personne à l'autre. Quel que soit le mode d'insulinothérapie, les doses doivent être adaptées à la variation circadienne en fonction du profil quotidien des taux de glycémie. **B**
- Tous les jeunes diabétiques devraient disposer d'insuline ordinaire ou à action rapide pour la prévention et la prise en charge des urgences du diabète, à savoir les hyperglycémies et la cétose. **E**
- Il est essentiel que tous les enfants et adolescents puissent facilement disposer d'un petit stock d'insuline de secours en vue d'un approvisionnement continu. **E**
- Enfants et adolescents doivent être encouragés à effectuer des injections régulières dans la même région (abdomen, cuisses, fesses, bras) à un moment précis de la journée, mais doivent éviter les injections répétées au même endroit afin de prévenir la lipohypertrophie. **B**
- Les insulines doivent être administrées à l'aide de seringues ou d'autres dispositifs d'injection étalonnés en fonction du type et de la concentration d'insuline utilisée. **E**
- L'examen régulier des sites d'injection à la recherche de réactions au niveau du site, la technique d'injection et les compétences pour assurer une bonne administration d'insuline restent une responsabilité des parents, des soignants et des professionnels de santé. **E**
- Les professionnels de santé ont la responsabilité de conseiller les parents, les soignants et les jeunes diabétiques sur les réglages sûrs et efficaces de l'insulinothérapie. Cette formation nécessite un examen régulier, une reconnaissance des formes, une réévaluation et un renforcement. **E**

3. INTRODUCTION

L'insuline, traitement de base du diabète depuis sa découverte en 1921, sauve des vies. La quasi-normoglycémie a été bien établie comme objectif de traitement du diabète de type 1 (DT1) sur la base des résultats de l'essai historique DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Le DCCT et son étude de suivi (EDIC ou *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) ont confirmé qu'une amélioration du contrôle glycémique à long terme par une insulinothérapie intensifiée

et un soutien et une éducation renforcés pouvait réduire l'incidence des complications et retarder la progression des complications existantes dans le DT1 chez l'adolescent et l'adulte.¹

Malgré les progrès significatifs de l'insulinothérapie, l'utilisation clinique de l'insuline est remarquablement complexe et le contrôle glycémique optimal peut être difficile à atteindre et à maintenir. Il est rare qu'un schéma thérapeutique prévisible s'applique systématiquement à toutes les personnes, en particulier les enfants et les adolescents atteints de DT1. Les besoins en insuline de ces patients ne sont jamais statiques compte tenu de la nature dynamique de la croissance, du développement et des changements hormonaux pendant l'enfance et l'adolescence, ce qui nécessite des ajustements fréquents de la dose. Par conséquent, les jeunes diabétiques de type 1 ont besoin d'un système personnalisé, extrêmement dynamique et attractif pour maintenir un contrôle glycémique optimal et s'attaquer aux multiples perturbateurs de la vie quotidienne.

L'administration d'insuline exogène, qui reprend le plus fidèlement possible le profil physiologique de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, est considérée comme le traitement insulinaire idéal pour un contrôle glycémique optimal. La physiologie de la sécrétion d'insuline comprend un profil basal et un profil prandial.² Une cellule β pancréatique saine sécrète de l'insuline basale en continu (à un niveau faible) et une insuline postprandiale graduelle (à un niveau élevé) avec les repas pour maintenir la glycémie dans une plage étroite.² Les principes fondamentaux de l'insulinothérapie pédiatrique tentent de reproduire ce profil de sécrétion d'insuline basale et prandiale. Cette approche thérapeutique est également connue sous le nom d'« insuline basale-bolus » ou d'« injections quotidiennes multiples » (IQM). Ce type de traitement permet une plus grande souplesse dans la vie quotidienne des personnes atteintes de diabète en s'adaptant partiellement à des habitudes alimentaires variables et parfois imprévisibles. De plus, dans les essais randomisés, les schémas d'IQM, soit par injections d'insuline, soit à l'aide d'une pompe, entraînent un meilleur contrôle glycémique qu'une insulinothérapie biquotidienne.^{1,3}

Les jeunes diabétiques ont souvent besoin de plusieurs injections quotidiennes d'insuline et ont recours à des combinaisons d'insuline à action rapide, courte, intermédiaire ou prolongée avant les repas et au coucher pour maintenir un contrôle optimal de la glycémie. Le traitement par pompe à insuline est un autre type d'insulinothérapie basale-bolus fréquemment utilisé chez l'enfant. Les schémas insuliniques sont variables, à la fois au sein des régions et parmi les diabétologues pédiatriques d'un même pays, ce qui peut s'expliquer par la disponibilité, le coût ou la couverture par l'assurance maladie des formulations d'insuline récentes ou par les préférences personnelles et l'expérience de la personne diabétique et de son équipe soignante.

L'évolution des formulations d'insuline au fil des ans a élargi les options de traitement pour les besoins uniques des jeunes diabétiques. Au cours des dernières décennies, les nouveaux analogues de l'insuline et les outils technologiques du diabète ont transformé l'insulinothérapie. Les insulines ordinaires et NPH/ Ultralente utilisées dans le cadre du DCCT ont été remplacées par des formulations de nouvelle génération dans de nombreux pays.

Les analogues de l'insuline à action rapide et prolongée ont été développés pour fournir un profil insulinaire plus physiologique.

La disponibilité de nouvelles insulines et l'utilisation de nouvelles technologies ont amélioré la prise en charge du diabète. L'augmentation du risque d'hypoglycémie sévère était un effet indésirable de la thérapie intensive étudiée dans le DCCT.¹ Contrairement à l'expérience du DCCT, de vastes études de registre récentes sur le diabète ont clairement montré un affaiblissement de la relation entre une hypoglycémie significative ou sévère et des objectifs glycémiques plus faibles chez les personnes atteintes de DT1.⁴ D'autre part, l'effet délétère des hyperglycémies sur le cerveau en développement a été une préoccupation forte et souligne l'importance de contrôler à la fois l'hyperglycémie et l'hypoglycémie.⁵

4. FORMULATIONS D'INSULINE

Les formulations d'insuline (approuvées pour un usage pédiatrique) sont répertoriées dans le tableau 1 et classées en trois grands groupes : prandiales, à action intermédiaire et basales à action prolongée. En général, les insulines prandiales sont des insulines à action rapide destinées à l'injection en bolus avant les repas ou aux pompes à insuline. Les insulines basales sont des insulines à action prolongée destinées à être injectées au maximum une à deux fois par jour.

4.1 Insulines prandiales

Les bolus d'insuline prandiale tentent d'imiter la sécrétion d'insuline endogène en réponse à un repas. En réaction à la prise alimentaire, la cellule β libère normalement de l'insuline dans une première phase rapide, suivie d'une deuxième phase avec libération prolongée d'insuline dans la circulation portale. Des insulines à action rapide (IAR) ont été développées pour une reproduction plus exacte de la réponse physiologique de l'insuline humaine endogène à la prise alimentaire, améliorer le contrôle des excursions glycémiques postprandiales et réduire le risque hypoglycémique.⁶ Une dose de bolus de correction d'IAR peut être administrée avant le repas ou entre les repas pour normaliser la glycémie.

4.1.1 Insuline ordinaire (à courte durée d'action)

L'insuline soluble ordinaire (identique à l'insuline humaine) est toujours utilisée comme composant essentiel dans de nombreuses régions du monde :

- injections de bolus avant les repas dans les schémas basal-bolus (20 à 30 minutes avant les repas) avec de l'insuline à action intermédiaire deux à trois fois par jour (voire quatre) ou un analogue basal à action prolongée administré une ou deux fois par jour,
- ou en association avec de l'insuline à action intermédiaire dans un schéma biquotidien.

Tableau 1. Types de préparations insuliniques (approuvées en pédiatrie) et profils d'action pour l'administration sous-cutanée.

Type d'insuline	Délai d'action (h)	Pic d'action (h)	Durée d'action (h)
Insulines prandiales			
Analogue à action ultrarapide (Faster aspart)	0.1-0.2	1-3	3-5
Analogues à action rapide (aspartate, glulisine et lispro ^{***})	0.15-0.35	1-3	3-5
Ordinaire/soluble (courte durée d'action)	0.5-1	2-4	5-8
Insuline à action intermédiaire			
NPH*	2-4	4-12	12-24**
Analogues basales à action prolongée			
Glargine ^{***}	2-4	8-12	22-24**
Detemir	1-2	4-7	20-24**
Glargine U300	2-6	pic minimal	30-36
Dégludec	0.5-1.5	pic minimal	>42

* NPH = insuline neutre protamine Hagedorn ; insuline isophane.

** La durée d'action peut être plus courte.

*** Formulation biosimilaire approuvée dans certains pays.

Note de bas de page : Toutes les insulines utilisées doivent être produites dans des conditions de « bonnes pratiques de fabrication/laboratoire ». Le pic et la durée d'action d'une formulation spécifique sont affectés par la dose ; c'est-à-dire que des doses plus importantes ont tendance à durer plus longtemps que des doses moins importantes.

4.1.2 Insulines à action rapide (IAR)

Les IAR sont fabriquées par modification de l'insuline humaine ; c'est-à-dire que l'on modifie la séquence d'acides aminés ou l'on ajoute des chaînes d'acides gras libres à la molécule d'origine, ce qui provoque essentiellement une altération de l'absorption à partir des tissus

sous-cutanés. Ces altérations ont deux objectifs principaux : (1) imiter la sécrétion physiologique d'insuline prandiale en accélérant l'absorption d'insuline dans le sang pour un délai d'action rapide par rapport à l'insuline humaine ordinaire et (2) fournir une durée d'action plus courte qui donne suffisamment de temps pour contrôler les

glycémies postprandiales tout en évitant les hypoglycémies tardives.

Les IAR ont un délai d'action plus rapide et une durée d'activité plus courte que l'insuline humaine ordinaire lorsqu'elles sont administrées par voie sous-cutanée. Ce profil d'action hypoglycémiant des IAR permet une injection d'insuline plus proche du début des repas, et donc une plus grande souplesse dans le contrôle glycémique postprandial quotidien. En résumé, une unité d'IAR a le même effet hypoglycémiant qu'une unité d'insuline ordinaire, mais leur profil temporel diffère.

Trois IAR sont autorisées chez l'adulte et l'enfant : l'insuline lispro (indiquée chez toutes les personnes quel que soit leur âge), l'insuline asparte (à partir de l'âge d'un an inclus) et l'insuline glulisine (à partir de l'âge de six ans inclus). La composition en acides aminés et les propriétés chimiques des trois IAR diffèrent, mais aucune différence significative n'a été signalée dans les résultats cliniques en matière de délai et de durée d'action.⁷⁻¹⁰ Les trois insulines présentent toutes un délai d'action rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline ordinaire (tableau 1).

Nous recommandons de prendre en compte les points suivants lors de l'utilisation des IAR :

- Dans l'idéal, l'IAR doit être administrée 10 à 15 minutes avant les repas ou immédiatement avant les repas, étant donné les preuves solides selon lesquelles l'action rapide réduit non seulement l'hyperglycémie postprandiale, mais aussi l'hypoglycémie nocturne.¹¹⁻¹⁵
- Dans des cas exceptionnels, afin de parvenir à une meilleure adéquation entre apport alimentaire réel et insuline et de minimiser le risque d'hypoglycémie en cas de prises alimentaires erratiques, l'IAR peut être administrée après le repas pour titrer plus précisément les doses d'insuline.¹⁴ Néanmoins, l'administration avant le repas résulte en des valeurs glycémiques postprandiales moindres chez les enfants ayant des habitudes alimentaires plus prévisibles.¹¹
- En cas d'hyperglycémie, l'IAR doit être administrée avant le repas.
- Les IAR corrigent l'hyperglycémie, avec ou sans cétose, plus rapidement que l'insuline soluble en raison de leur action hypoglycémiant plus rapide.
- Elles sont utilisées comme bolus pour les repas ou les collations en association avec des insulines à action prolongée (cf. schémas basal-bolus), de même que dans les pompes à insuline.

4.1.3 Insulines à action ultrarapide

Le début et la fin plus rapides de l'action insulinaire, répliquant l'action physiologique de l'insuline, est fortement souhaitable pour apporter un meilleur contrôle glycémique, minimiser les épisodes hypoglycémiques et réduire la prise de poids.

Les insulines à action ultrarapide visent à améliorer le profil temps-action des insulines prandiales pour couvrir l'augmentation rapide de la glycémie après les repas et peuvent être particulièrement utiles pour les pompes et les systèmes de délivrance automatisée d'insuline (DAI). Étant donné que l'insuline humaine et les IAR existent généralement en solution sous forme d'hexamères stables, le délai d'absorption est largement pris en compte par le temps qu'il

faut aux hexamères pour se dissocier en monomères et en dimères avant de passer dans la circulation. L'insuline asparte à action plus rapide contient les excipients niacinamide et L-arginine accélérant la formation de monomères. Cette nouvelle insuline a un début et une fin d'action plus rapides que l'insuline asparte, devrait mieux contrôler les pics glycémiques postprandiaux initiaux et provoque moins d'hypoglycémies quelques heures plus tard.¹⁶ L'insuline asparte à action ultrarapide a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour les enfants à partir d'un an et la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis pour les enfants à partir de deux ans.¹⁶

Chez les enfants et les adolescents atteints de DT1 (entre 1 à 18 ans), l'insuline Faster Aspart au moment des repas et après les repas associée à l'insuline dégludec a permis un contrôle glycémique efficace par rapport à l'insuline asparte dans un essai clinique multicentrique, randomisé en double aveugle d'une durée de 26 semaines. Tout au long de l'essai, il n'y a pas eu de problèmes d'innocuité supplémentaires pour l'insuline Faster Aspart par rapport à l'insuline asparte.

La lispro à action ultrarapide est approuvée chez l'adulte atteint de diabète. L'action pharmacodynamique et pharmacocinétique de la lispro à action ultrarapide a été étudiée dans une étude à petite échelle sur les repas chez les enfants (âgés de 6 à 18 ans) ; cette insuline n'est cependant pas encore approuvée chez les jeunes diabétiques.

D'autres analogues de l'insuline à action ultrarapide expérimentaux (BioChaperone® Lispro, AT 247)¹⁷ sont testés chez des sujets adultes diabétiques.

Une insuline humaine sous forme de poudre à inhaler est l'insuline exogène dont l'action est la plus rapide puisqu'elle est absorbée rapidement à partir des poumons, éliminant les délais liés à l'injection sous-cutanée. Elle a été approuvée chez l'adulte, mais ne l'a pas encore été chez l'enfant. Un essai clinique de cette insuline inhalée à usage pédiatrique est en cours.

4.2 Insuline à action intermédiaire

Pendant plus d'un demi-siècle, l'insuline isophane ou NPH (insuline neutre protamine Hagedorn) a été la principale forme basale utilisée. L'ajout de protamine à l'insuline retardait la dissociation de l'insuline et ralentissait l'absorption des monomères de l'insuline dans la circulation. La durée d'action de la NPH est plus longue que celle de l'insuline humaine ordinaire mais, lorsque cette insuline est administrée une fois par jour, elle n'est pas suffisante pour répondre aux besoins physiologiques quotidiens en insuline basale chez les personnes présentant une carence sévère en insuline. Le profil d'action nécessite une administration biquotidienne pour fournir l'insuline de base nécessaire à la régulation de la lipolyse et de la production hépatique de glucose.¹⁸ La stratégie est freinée par un petit pic qui survient quatre à sept heures après l'administration.^{19,20}

Les schémas reposant sur les insulines NPH à action intermédiaire et à courte durée d'action (ordinaires) sont utilisés depuis des décennies pour réguler la glycémie, mais sont restreints dans leur capacité à atteindre une glycémie optimale, compte tenu des limites de leurs profils d'action. Premièrement, l'utilisation de NPH exige des horaires de repas et de collations fixes tout au long de la journée pour éviter les événements hypoglycémiques. Deuxième point,

encore plus problématique : le petit pic d'action qui survient avec la dose de NPH du soir. Ce pic d'action hypoglycémique se produit au moment où le besoin en insuline est minime entre minuit et 4 h 00 du matin, ce qui augmente le risque d'hypoglycémie nocturne.²¹ De plus, l'effet dose se dissipe tôt le matin (c'est-à-dire entre 4 h 00 à 8 h 00) pendant la période où les besoins en insuline sont plus importants, ce qui contribue à l'hyperglycémie matinale et à ce que l'on appelle le « phénomène de l'aube ». ²² Un troisième problème est la forte variabilité quotidienne de l'action hypoglycémique. ¹⁹ L'insuline NPH doit être remise en suspension en faisant doucement rouler le flacon dans la paume de la main, 12 à 15 fois avant l'injection. Une remise en suspension insuffisante contribue à la variabilité quotidienne de l'effet hypoglycémiant et se traduit par une plus grande variabilité glycémique et une hypoglycémie. ²³ La plus grande variabilité de l'action hypoglycémique de l'insuline NPH par rapport aux insulines basales plus récentes a été vérifiée par diverses études. ^{19,24,25}

Néanmoins, l'utilisation de l'insuline NPH présente certains avantages. Elle coûte moins cher que beaucoup d'autres insulines basales. Le nombre d'injections quotidiennes peut être réduit car la NPH peut être mélangée à de l'IAR. Le pic d'action de la NPH administrée le matin peut fournir une certaine couverture insulinaire pour la collation du matin ou le déjeuner chez les enfants scolarisés qui disposent de ressources limitées pour l'injection d'insuline à l'école et déjeunent à horaires réguliers avec une quantité constante de glucides tous les jours. ^{26,27} La NPH a été utilisée avec de l'insuline ordinaire pour prévenir les hyperglycémies dues à une alimentation entérale intermittente chez les personnes atteintes de DT1 et de DT2. ^{28,29} De plus, elle peut servir de pont vers les insulines basales à action prolongée administrées le soir lors de la transition de l'insuline intraveineuse le matin ou pendant la période de lune de miel. ^{27,30}

4.3 Analogues de l'insuline basale

Un analogue de l'insuline basale est destiné à imiter le profil de sécrétion d'insuline stable d'un pancréas sain pendant l'état de jeûne. L'action de la sécrétion d'insuline basale est fondamentale pour arrêter la cétogenèse et la production hépatique de glucose. La couverture insulinaire basale peut être obtenue par injection sous-cutanée d'analogues de l'insuline basale regroupés sous forme d'insulines à action prolongée ou par perfusion sous-cutanée continue d'analogues de l'insuline à action rapide à l'aide d'une pompe à insuline.

Glargine. L'insuline glargine a été la première de la nouvelle génération d'analogues de l'insuline basale et a largement éliminé la nécessité d'administration biquotidienne de NPH. Dans la glargine, deux modifications ont été apportées à la structure de l'insuline humaine, dont un remplacement de la glycine par l'asparagine à la position A21 et deux résidus d'arginine attachés à la terminaison carboxy de la chaîne bêta. Le déplacement du point iso-électrique qui en résulte rend la glargine soluble à un pH de 4. Elle se précipite alors dans le pH neutre de la graisse sous-cutanée. Cela permet la libération lente et régulière d'insuline glargine à partir de sa structure cristalline sur une période d'environ 24 heures sans pic. L'acidité de la solution a donné lieu à des plaintes en raison des picotements et des brûlures ressentis à l'injection, mais les études semblent globalement montrer une meilleure qualité de vie et une plus grande satisfaction par rapport à la NPH. ³¹⁻³³

Un essai contrôlé randomisé multinational chez 125 enfants âgés de deux à six ans utilisant des capteurs de glucose en continu a montré que la glargine en administration unquotidienne était aussi efficace que la NPH en administration biquotidienne. ³⁴ Bien que l'idéal soit de minimiser les injections et de maintenir la glargine à une seule administration quotidienne, certaines situations peuvent justifier un schéma biquotidien. ^{35,36}

Détémir. L'insuline détémir résulte de l'omission de l'acide aminé thréonine en B30 et de la liaison covalente d'un acide gras de 14 atomes de carbone à la lysine en position B29. La chaîne latérale d'acides gras stabilise les hexamères et prolonge la persistance de l'insuline détémir au niveau du site d'injection en ralentissant la dissociation hexamérique et l'absorption monomérique subséquente. En outre, elle permet la liaison à l'albumine sérique et réduit la quantité d'insuline libre disponible pour l'engagement avec les récepteurs de l'insuline. Par la suite, la disponibilité du détémir dans les tissus périphériques et son élimination de l'organisme sont plus lentes que celles de l'insuline ordinaire. L'insuline détémir a un délai d'action lent, avec un pic entre quatre et sept heures et une durée d'action allant jusqu'à 20 à 24 heures. La dissociation du complexe prend ensuite entre 6 et 23 heures. À titre anecdotique, l'insuline détémir provoque moins de douleurs locales que l'injection de glargine, qui est une solution acide.

Le détémir peut être administré une ou deux fois par jour en fonction des besoins cliniques et de la surveillance glycémique, mais deux doses quotidiennes sont souvent requises compte tenu de la durée d'action plus courte que celle de la glargine. Dans une étude pédiatrique, 70 % des participants utilisaient le détémir deux fois par jour. ³⁷ Dans un autre essai, l'administration biquotidienne de détémir n'a montré aucun bénéfice clinique par rapport à l'administration unquotidienne, mais les participants en plein dans la puberté nécessitaient souvent une thérapie biquotidienne. ³⁸

Lors de la conversion entre d'autres insulines basales et le détémir, les prescripteurs doivent être conscients que des doses de détémir supérieures aux doses de glargine peuvent être nécessaires pour le même contrôle glycémique. ³⁹

Le détémir se caractérise par un profil pharmacocinétique plus reproductible que celui de la glargine chez les enfants et les adolescents atteints de DT1. Il a été montré dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle chez des enfants âgés de 8 à 17 ans atteints de DT1 que le détémir présentait moins de variabilité que la glargine chez un même sujet. ⁴⁰ De même, il a été montré que l'utilisation de détémir réduisait le risque d'hypoglycémie globale et nocturne par rapport à la NPH dans une étude de 52 semaines ²⁴ et réduisait le risque d'hypoglycémie nocturne et sévère par rapport à la glargine dans une étude multicentrique. ⁴¹

Chez l'adulte, les études avec le détémir ont montré une prise de poids moindre, également observée chez l'enfant et l'adolescent. Bien que le mécanisme précis reste flou, il est probable que l'effet bénéfique de l'insuline détémir en termes de poids puisse s'expliquer par une combinaison de mécanismes. ⁴² Des études chez l'être humain ont montré des changements dans les mécanismes cérébraux conduisant à une diminution de l'appétit avec la perfusion de détémir ainsi qu'une utilisation préférentielle du foie par rapport aux tissus périphériques entraînant une lipogenèse moindre. ⁴²⁻⁴⁷

L'usage pédiatrique du détémir est approuvé par l'EMA pour les enfants âgés d'un an et plus et par la FDA pour les enfants âgés de deux ans et plus.

Glargine U300. La glargine U300 est une formulation plus concentrée (300 unités/ml) du produit initial, l'insuline glargine U100 (Lantus®), entraînant des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique plus plats et une durée d'action prolongée (> 24 heures) en raison d'une libération plus progressive et prolongée à partir du dépôt sous-cutané plus compact. Il y a moins de variation diurne de l'activité hypoglycémiant avec l'U300 qu'avec la même dose de glargine U100.⁴⁸ Il est possible que l'effet hypoglycémiant complet ne soit pas apparent pendant au moins trois à cinq jours d'utilisation. L'essai EDITION 4, une étude randomisée chez les adultes atteints de DT1, et l'essai EDITION JUNIOR, axé sur les diabétiques de type 1 âgés de 6 à 17 ans, ont montré une non-infériorité de la glargine U300 par rapport à la glargine U100 avec des taux similaires d'hypoglycémie et un contrôle glycémique similaire.⁴⁹ Certaines études ont cependant montré que la glargine U300 réduisait les hypoglycémies nocturnes et améliorerait la stabilité glycémique par rapport à la glargine chez les adultes atteints de DT1.^{50,51}

L'U300 est approuvée par l'EMA et la FDA pour les enfants âgés de six ans et plus.⁵²

Dégludec. Le dégludec est un nouvel analogue à action ultraprolongée (effet hypoglycémiant au-delà de 24 heures après l'injection sous-cutanée). La structure de la molécule d'insuline dégludec correspond à l'omission de la thréonine B30 de la molécule d'insuline humaine et à la fixation d'une chaîne latérale à la lysine B29 constituée d'acide glutamique et d'un acide gras à 16 atomes de carbone avec un groupe acide carboxylique terminal. Le dégludec forme des multihexamères solubles après administration sous-cutanée qui se dissocient ensuite lentement et aboutissent à une libération lente et stable des monomères de dégludec dans la circulation. De plus, la liaison des monomères à l'albumine dans la circulation ralentit la disponibilité du dégludec dans les tissus périphériques ainsi que l'élimination de l'organisme, prolongeant l'action jusqu'à 42 heures au moins. Étant donné que la demi-vie du dégludec est de 25 heures, des ajustements de dose sont effectués tous les trois à quatre jours sans accumulation d'insuline.⁵³ La pharmacocinétique permet également une grande souplesse d'administration, soit une fois par jour à tout moment de la journée chez l'adulte, à condition que huit heures se soient écoulées depuis l'injection précédente.⁵⁴

Les résultats chez les jeunes diabétiques indiquent que les propriétés à action prolongée du dégludec sont également préservées dans cette tranche d'âge.⁵⁵ Une action hypoglycémiant plus constante est attendue avec le dégludec une fois l'état d'équilibre atteint. La longue demi-vie de cet analogue basal à action prolongée se traduit par des fluctuations réduites entre les pics et les concentrations résiduelles et une action hypoglycémiant plus constante (profil temps-action plus plat) sur une période de 24 heures. En outre, le profil d'action ultraprolongée du dégludec devrait permettre aux enfants d'avoir un calendrier d'administration de l'insuline basale moins strict de jour en jour, ce qui pourrait être bénéfique aux modes de vie souvent erratiques de la population adolescente.

Dans l'essai réglementaire pédiatrique, l'insuline dégludec

uniquotidienne a été comparée à l'insuline détémir une ou deux fois par jour, avec insuline aspartate prandiale dans un essai contrôlé randomisé de traitement à la cible chez des enfants âgés de 1 à 17 ans atteints de DT1, pendant 26 semaines (n = 350), suivies de 26 semaines supplémentaires (n = 280). Le dégludec est parvenu à une gestion glycémique à long terme équivalente, telle que mesurée par l'HbA1c, avec une réduction significative de la glycémie à jeun à une dose d'insuline basale inférieure de 30 % par rapport au détémir. Les taux d'hypoglycémie ne différaient pas significativement entre les deux groupes de traitement ; l'hyperglycémie avec cétose était néanmoins significativement réduite chez les personnes traitées par dégludec, offrant potentiellement un bénéfice particulier pour les personnes sujettes à l'ACD.⁵⁶ Le dégludec est approuvé par l'EMA et la FDA pour les enfants diabétiques âgés d'un an et plus.⁵⁷

Analogues basaux une fois par semaine. Des recherches sont en cours pour mettre au point de nouveaux analogues de l'insuline basale destinés à une administration hebdomadaire. L'analogue de l'insuline basale hebdomadaire à action ultraprolongée icodec comprend trois substitutions d'acides aminés (A14Glu, B16His, B25His) qui augmentent la stabilité moléculaire et réduisent la dégradation enzymatique et la clairance médiée par les récepteurs de l'insuline. L'acide gras icosane à 20 atomes de carbone attaché à la chaîne d'acides aminés de l'insuline par l'intermédiaire d'un leur hydrophile conduit à une liaison durable à l'albumine circulante et à une libération très prolongée. Ces modifications rallongent la demi-vie de l'insuline icodec jusqu'à environ huit jours avec un profil pharmacocinétique plat et stable, de faibles variations entre pics et concentrations résiduelles et une efficacité hypoglycémiant uniformément répartie avec un intervalle d'une semaine entre les prises. Il n'existe actuellement aucune donnée pédiatrique sur les insulines hebdomadaires.^{58,59}

4.4 Insuline prémélangée

Les insulines prémélangées contiennent un mélange d'insulines préprandiales et basales selon un rapport fixe et ne sont pas utilisées en routine dans le traitement du diabète pédiatrique. Elles éliminent la souplesse offerte par l'ajustement distinct des deux types d'insuline, ce qui est particulièrement utile pour les enfants ayant un apport alimentaire variable.

Bien que cela ne soit pas recommandé, les insulines prémélangées sont exceptionnellement utilisées pour réduire le nombre d'injections en cas de problèmes d'observance. Les données sont limitées concernant le recours aux insulines prémélangées chez les jeunes enfants. Il existe des preuves suggérant un contrôle métabolique inférieur lors de l'utilisation d'insulines prémélangées chez l'adolescent. Des taux plus élevés d'ACD et un risque d'hypoglycémie sévère ont été rapportés chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes atteints de DT1 utilisant de l'insuline prémélangée par rapport à un schéma insulinaire basal-bolus.⁶⁰

Traditionnellement, les insulines prémélangées étaient un mélange de NPH et d'insuline ordinaire (ou à action rapide). Les insulines prémélangées disponibles dans divers pays ont des rapports NPH/insuline ordinaire (rapide) différents : 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50. Elles conviennent aux stylos d'injection, mais nécessitent une remise en suspension avant utilisation par une

vingtaine de retournements du flacon pour assurer une remise en suspension complète et uniforme de l'insuline NPH.²³

L'ajout le plus récent au groupe d'analogues de l'insuline prémélangée est un mélange d'insuline asparte à action rapide (30 %) et d'insuline dégludec à action prolongée (70 %). Le prémélangé d'insuline dégludec et asparte présentait des propriétés pharmacodynamiques similaires à celles des deux injections distinctes, les caractéristiques d'absorption rapide de l'asparte et le profil plat et stable du dégludec étant maintenus séparément afin de faciliter le titrage.⁶¹

L'usage pédiatrique du dégludec/asparte est approuvé par l'EMA pour les enfants âgés de deux ans et plus et par la FDA pour les enfants âgés d'un an et plus.⁶²

4.5 Innocuité des analogues de l'insuline

Les analogues de l'insuline étant des molécules de structure modifiée par rapport à l'insuline humaine, des problèmes d'innocuité ont été soulevés en raison des changements de mitogénicité *in vitro*.⁶³ Un lien potentiel entre glargine et cancer a été émis mais, en 2013, l'EMA a conclu que les médicaments contenant de l'insuline glargine (Lantus®, Optisulin®, Sanofi) pour le diabète ne présentaient pas de risque accru de cancer.⁶⁴

4.6 Insulines biosimilaires

Les insulines biosimilaires présentent une similitude avec les insulines existantes. Contrairement aux médicaments génériques, considérés comme chimiquement identiques à leur produit de référence, les biomédicaments tels que l'insuline présentent de légères différences par rapport à leurs homologues disponibles compte tenu du recours à des techniques et des matériaux de fabrication différents (cellules hôtes et tissus entre autres). La transition réglementaire opérée par la FDA en mars 2020 a ouvert une voie pour les produits insuliniques biosimilaires aux États-Unis et a conduit à l'autorisation de trois biosimilaires de la glargine (autorisation de Basaglar par la FDA pour les enfants à partir de quatre ans ; autorisation d'Abasaglar par l'EMA pour les enfants à partir de deux ans ; autorisation de Semglee par la FDA pour les enfants à partir de six ans et par l'EMA pour les enfants à partir de deux ans ; autorisation de Rezvoglar par la FDA pour usage pédiatrique) et d'une insuline biosimilaire lispro pour les adultes et les enfants atteints de diabète (autorisation en 2017 d'Admelog par la FDA et l'EMA pour les enfants à partir de quatre ans ; autorisation en 2021 de l'insuline asparte Kixelle par l'EMA pour les enfants à partir d'un an ; autorisation en 2020 de Sar-Asp par l'EMA pour les enfants à partir d'un an).^{65,66}

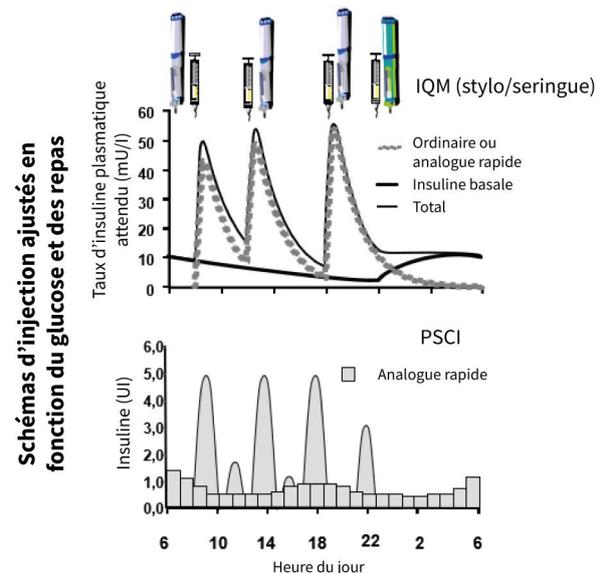
4.7 Concentrations d'insuline

La concentration d'insuline la plus largement disponible est de 100 UI/ml (U100). Les insulines ordinaires et NPH sont disponibles en flacons de 40 UI/ml dans certains pays. La seringue pour administrer l'insuline 40 UI/ml (bouchon rouge) est différente de celle pour l'insuline 100 UI/ml (bouchon orange). Il existe des formulations plus concentrées (U200, U300, U500) de certains types d'insuline pour traiter les hyperglycémies chez les personnes présentant une insulino-résistance sévère (nécessitant par exemple plus de 200 unités d'insuline au total

par jour), le plus souvent chez l'adulte.

Les très jeunes enfants, les nourrissons et les tout-petits ont parfois besoin de petites doses d'insuline. Par conséquent, l'insuline diluée peut être bénéfique pour permettre un dosage et une mesure plus précis de l'insuline par incréments inférieurs à une unité. L'insuline est diluée avec le diluant obtenu auprès du fabricant. Les insulines asparte, lispro et NPH ont des diluants spéciaux produits par les fabricants. Des cas d'utilisation d'une solution saline normale pour diluer certains types d'insuline ont été rapportés lorsque le diluant du fabricant n'est pas disponible. L'insuline à action rapide peut être diluée à 1/10 (U10) ou U50 avec un diluant NPH stérile et stockée pendant un mois⁶⁷ pour une utilisation dans des pompes pour les nourrissons ou les très jeunes enfants. L'insuline diluée à 1/5 (insuline U20 ; 20 unités/ml) a été utilisée avec succès lors d'un traitement insuliniq automatisé chez des jeunes enfants (entre trois et six ans) atteints de DT1.⁶⁸⁻⁷² Les erreurs de dosage avec des concentrations d'insuline non conventionnelles peuvent être graves. Des précautions particulières doivent être prises lors de la dilution et de l'aspiration de l'insuline dans la seringue. Les prestataires de soins doivent s'assurer que les personnes sont bien informées sur la façon d'utiliser les insulines concentrées et diluées en toute sécurité. Il faut veiller à ce que la même concentration soit fournie à chaque réapprovisionnement. Les parents d'enfants utilisant de l'insuline diluée doivent informer les médecins du type d'insuline qu'ils utilisent en cas de transfert vers un nouvel établissement de soins pour leur enfant ou de consultation d'un médecin qui ne connaît pas l'enfant (aux urgences par exemple) afin de minimiser les erreurs de dosage de l'insuline.

Figure 1. Illustration des schémas fréquemment utilisés pour l'insulinothérapie chez les enfants diabétiques.



5. PRINCIPES DE L'INSULINOTHÉRAPIE

5.1 Schémas insuliniqes

Le choix du schéma insuliniq dépend de la disponibilité et de l'abordabilité des consommables proposés par chaque système de santé et des caractéristiques personnelles de chaque individu. Étant

donné que le manque d'insuline est toujours considéré comme un facteur majeur influençant les choix thérapeutiques, en particulier chez les enfants atteints de DT1 dans le monde, l'un des cinq objectifs de couverture mondiale de l'OMS à atteindre d'ici 2030 est que 100 % des personnes atteintes de DT1 aient accès à l'insuline et à la surveillance du glucose.

Malgré des recommandations claires pour les objectifs de prise en charge de l'insuline chez les enfants et les adolescents atteints de DT1, les variations sont considérables dans les schémas thérapeutiques et la nomenclature est confuse, mais la classification décrite à la figure 1 a été proposée⁷³ pour l'administration d'insuline.

I. Schémas d'injection ajustés en fonction du glucose et des repas

- L'insuline prandiale doit être injectée avant chaque repas et idéalement avant les collations. Les doses d'insuline sont ajustées en fonction du taux de glucose avant le repas, de la composition du repas (en particulier la quantité et le type de glucides) et de l'activité physique prévue dans les heures qui suivent. Les besoins quotidiens en insuline prandiale représentent environ 55 à 70 % de la dose quotidienne totale.
- L'analogue basal/à action prolongée est administré une à deux fois par jour et représente environ 30 à 45 % de la dose quotidienne totale.
- Insuline à action rapide immédiatement avant^{11,12} et adaptée à la glycémie, au contenu des repas et à l'activité quotidienne. Il peut être nécessaire de donner des analogues à action rapide 15 à 20 minutes avant le repas pour un effet maximal, en particulier au petit déjeuner.^{74,75} Des analogues à action ultrarapide peuvent être administrés plus près du repas.⁷⁶⁻⁸⁰ Si l'insuline ordinaire est utilisée comme insuline prandiale, elle doit être administrée 20 à 30 minutes avant chaque repas principal.⁸¹

II. Traitement par pompe

- Le traitement par pompe à insuline est examiné en détail au chapitre sur la technologie d'administration de l'insuline (cf. chapitre 17 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour les détails).

III. Schémas posologiques moins intensifs et fixes

- Les schémas moins intensifs comprennent ce qui suit :
 - deux ou trois injections par jour à l'aide d'un mélange d'insulines à action courte ou rapide et intermédiaire,
 - trois injections par jour à l'aide d'un mélange d'insulines à action courte ou rapide et intermédiaire. Au-delà de la période de rémission ou de lune de miel, deux schémas d'injection ne peuvent pas contrôler la glycémie et peuvent provoquer des hypoglycémies (en particulier dans le contexte de l'insécurité alimentaire) et hyperglycémies fréquentes,
 - différentes variations du calendrier d'administration ont été utilisées, mais tous ces schémas thérapeutiques nécessitent un calendrier strict pour les repas et les injections,

- l'insuline prandiale est ajustée en fonction de la glycémie et de la teneur en glucides.
- Schémas insuliniques à dose fixe
 - Dose fixe sans ajustement ou avec un ajustement minimal en fonction des repas quotidiens variables. La dose définit les heures de repas suivantes et leur quantité de glucides. Le manque de souplesse pose des défis importants face à la variabilité quotidienne des prises alimentaires et de l'activité physique des enfants et des adolescents.

Ces schémas consistant en deux injections quotidiennes d'un mélange d'insulines à action courte ou rapide et intermédiaire (avant le petit déjeuner et le dîner/le repas principal du soir) peuvent être choisis pour une période courte afin de réduire le nombre d'injections lorsque l'observance du schéma pose problème ou pendant la période de lune de miel.

Les associations insuline basale seule/insuline prémélangée seule/insuline mixte libre ne sont pas recommandées pour le traitement du DT1, sauf s'il n'y a pas d'autre option.

6. DIRECTIVES DE DOSAGE DE L'INSULINE

Une dose d'insuline appropriée est une dose qui permettra d'obtenir le meilleur contrôle glycémique pour un patient sans provoquer d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie et réduisant la probabilité de développement de complications à long terme. La dose d'insuline peut dépendre de nombreux facteurs tels que :

- âge,
- poids,
- stade pubertaire,
- durée et phase du diabète,
- état des sites d'injection,
- apport nutritionnel et répartition,
- rythmes de l'activité physique,
- routine quotidienne,
- résultats de la surveillance de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée,
- maladies intercurrentes,
- cycles menstruels.

Quelques semaines après l'instauration de l'insulinothérapie, il est fréquent qu'un jeune diabétique nouvellement diagnostiqué entre dans une phase de rémission partielle, également connue sous le nom de « période de lune de miel », avec une augmentation de la production d'insuline endogène. Pendant la phase de rémission partielle, la dose d'insuline quotidienne totale est habituellement inférieure à 0,5 UI/kg/jour.

Les enfants prépubères (en dehors de la phase de rémission partielle) ont généralement besoin de 0,7 à 1,0 UI/kg/jour et, pendant la puberté, les besoins peuvent atteindre entre 1 et 2 UI/kg/jour.⁸² Les besoins élevés en insuline pendant la puberté s'expliquent en partie par la sécrétion d'hormone de croissance plus élevée qui caractérise cette période⁸³ et induit une insulino-résistance, phénomène observé

à l'adolescence chez les personnes ayant ou non un diabète, mais qui est exacerbé chez les diabétiques.⁸⁴⁻⁸⁶

Une glycémie plus élevée peut être observée pendant la phase lutéale du cycle menstruel médiée par la progestérone.^{87,88}

Répartition de la dose quotidienne d'insuline : chez les enfants et les jeunes sous schémas insuliniques basal-bolus, l'insuline basale peut représenter entre 30 et 50 % de l'insuline quotidienne totale et est administrée comme suit.

- La glargine est souvent administrée une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour. Nombre d'enfants peuvent néanmoins avoir besoin de recevoir deux doses quotidiennes de glargine ou de l'associer à la NPH pour une couverture journalière complète de l'insuline basale.^{36,89} La glargine peut être administrée avant le petit déjeuner, avant le dîner ou au coucher avec un effet équivalent, mais l'hypoglycémie nocturne survient beaucoup moins souvent avec l'injection du petit déjeuner.¹⁹ Lors du passage à la glargine comme insuline basale, la dose totale d'insuline basale doit être réduite d'environ 20 % pour éviter les hypoglycémies.⁸⁹ Par la suite, la dose doit être ajustée individuellement en fonction des tendances glycémiques.
- Le détémir est le plus souvent administré deux fois par jour chez les enfants.^{37,90} Lors de la transition de la NPH au détémir, les mêmes doses peuvent être utilisées au départ, mais nécessiter une augmentation selon les résultats de l'autosurveillance glycémique.³⁹ Un schéma biquotidien consistant en une injection de NPH le matin et une injection de détémir au moment du coucher avec une IAR pour le petit déjeuner et le dîner a été utilisé pour optimiser le contrôle glycémique pendant la phase de lune de miel du DT1 en tant que pont vers le traitement par pompe à insuline.²⁷ Un large éventail d'ajustements posologiques a été décrit dans diverses études à petite échelle lors du passage de l'insuline glargine au dégludec (100 à 150 % de la dose de glargine).^{91,92} Une augmentation mineure du rapport de l'insuline basale par rapport à la dose insuliniq ue quotidienne totale a été observée chez les sujets prépubères.⁹²
- Le dégludec est administré une fois par jour et peut être administré à tout moment. En contexte pédiatrique, le dégludec est généralement administré à la même heure de la journée mais, chez l'adulte, il peut être administré à tout moment de la journée à condition que huit heures se soient écoulées depuis l'injection précédente. Cela présente un avantage pour ceux qui ont des horaires irréguliers, comme les adolescents, ou ceux dont les horaires de travail varient ou qui voyagent sur différents fuseaux horaires. C'est par ailleurs pratique en cas d'allers-retours entre traitement par pompe à perfusion d'insuline et injections, comme l'ont vécu les athlètes ou les adolescents souhaitant faire une pause dans le traitement par pompe. Pourtant, compte tenu de la durée d'action du dégludec (supérieure à 24 heures), il convient de veiller à réduire les réglages basaux de la pompe d'environ 20 % les un ou deux premiers jours du passage à la pompe pour éviter les hypoglycémies.
- La glargine U300 est administrée une fois par jour à peu près au même moment de la journée. Compte tenu de sa forme concentrée par rapport à la glargine U100 et de sa durée d'action

plus longue, elle est particulièrement utile pour les personnes ayant des besoins en insuline basale élevés ou celles qui souhaitent une administration matinale d'insuline basale sans avoir besoin d'une injection d'insuline basale supplémentaire le soir.

- L'insuline NPH a été utilisée le matin pour aider à couvrir les besoins quotidiens en insuline basale et les excursions glycémiques après le déjeuner et les collations chez les enfants qui ne peuvent pas recevoir d'injections d'insuline à l'école.²⁶

Calcul des doses bolus d'insuline : Pour le traitement insuliniq ue intensif, un aspect fondamental est le calcul de la dose bolus d'insuline en fonction de la teneur en glucides et des taux de glucose.

- La « règle des 500 » est souvent utilisée pour obtenir un rapport initial lorsqu'on commence à compter les glucides ; divisez 500 par la dose quotidienne totale – insuline basale et bolus – pour déterminer la quantité de glucides en grammes qu'une unité d'insuline bolus (insuline courte/rapide/à action plus rapide) couvrira.⁹³ La règle des 500 peut cependant devoir être ajustée au niveau individuel pour disposer de plus d'insuline pour le petit déjeuner et de moins d'insuline pour un repas précédant ou immédiatement après une activité physique.⁹⁴ Cette règle peut être différente chez les tout-petits et les très jeunes enfants et une règle de 330 ou 250 (résultant en 50 à 100 % d'insuline en plus) au lieu de 500 pourrait être utilisée chez les enfants de trois à six ans. Pour évaluer et adapter davantage la dose d'insuline pédiatrique, il est nécessaire d'observer et de calculer à plusieurs reprises la proportion correcte entre insuline et glucides à partir de véritables repas (voir le chapitre 23 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge du diabète chez les enfants de trois à six ans pour plus de détails).
- Le rapport insuline-glucides (RIG) pour un repas, le petit déjeuner par exemple, peut être calculé en divisant la teneur en glucides en grammes par la dose d'insuline en unités. Cette méthode donne souvent les résultats les plus précis pour un repas individuel et peut être privilégiée pour le petit déjeuner lorsque l'insulinorésistance est généralement accrue. Si la glycémie avant et après le repas diffère de plus de 2 à 3 mmol/l (36 à 54 mg/dl), le facteur de correction (cf. ci-après) peut être utilisé pour calculer la quantité d'insuline à administrer en plus ou en moins pour un repas donné.
- L'apport en matières grasses et en protéines affecte les besoins en insuline et doit être pris en compte pour décider des doses bolus (voir le chapitre 10 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent diabétique pour plus de détails).
- Les doses de correction (également appelées « facteur de sensibilité à l'insuline », ISF ou facteur de correction) peuvent être utilisées selon la « règle des 1 800 », à savoir diviser 1 800 par la dose d'insuline quotidienne totale pour connaître la baisse de la glycémie en mg/dl obtenue grâce à une unité d'insuline à action rapide. Pour les groupes plus insulinorésistants, le facteur de sensibilité à l'insuline a également été calculé en divisant 1 500 par la dose totale. Pour les mmol/l, utiliser la « règle des

100 », consistant à diviser 100 par la dose d'insuline quotidienne totale.⁹⁵ L'on peut avoir recours à la « règle des 1 500 » lorsque de l'insuline ordinaire est utilisée pour la correction.

6.2 Ajustements de la dose d'insuline

Les ajustements sont essentiels pour atteindre les objectifs glycémiques. Les profils et tendances de la glycémie quotidienne ou hebdomadaire mesurés par autosurveillance glycémique ou les profils de la surveillance du glucose en continu doivent être pris en compte lors de l'ajustement des doses d'insuline. La famille doit être éduquée et habilitée à effectuer ces ajustements.

6.2.1 Peu après le diagnostic

Des ajustements insuliniques doivent être effectués fréquemment pour atteindre les objectifs glycémiques peu de temps après un diagnostic de diabète de type 1. De nombreux centres procèdent à des ajustements quotidiens de la dose d'insuline au cours de la

première semaine de diagnostic.⁹⁶ L'arrivée de la période de lune de miel nécessite des baisses drastiques et rapides de la dose quotidienne d'insuline pour éviter les hypoglycémies.^{97,98}

6.2.2 Ajustements de la dose d'insuline pour un diabète bien établi

Les ajustements sont effectués avant les repas et en fonction des taux de glucose, obtenus soit par autosurveillance glycémique, soit par surveillance du glucose en continu.⁸⁹ La dose d'insuline basale à action prolongée est titrée pour réguler la glycémie à jeun pendant la nuit. L'hyperglycémie postprandiale est mieux contrôlée par une injection bien programmée d'insuline prandiale et une couverture insulinaire suffisante pour la prise alimentaire. La dose de correction doit être ajoutée à la dose d'insuline prandiale si la glycémie avant le repas est supérieure à la plage cible. Des tests de glycémie postprandiale effectués au moment du pic d'insuline prandiale (1,5 à 2 heures après l'injection) sont essentiels pour déterminer l'effet hypoglycémiant de la dose d'insuline prandiale.

Figure 2. Illustration des sites d'injection et de la vitesse relative de l'absorption de l'insuline

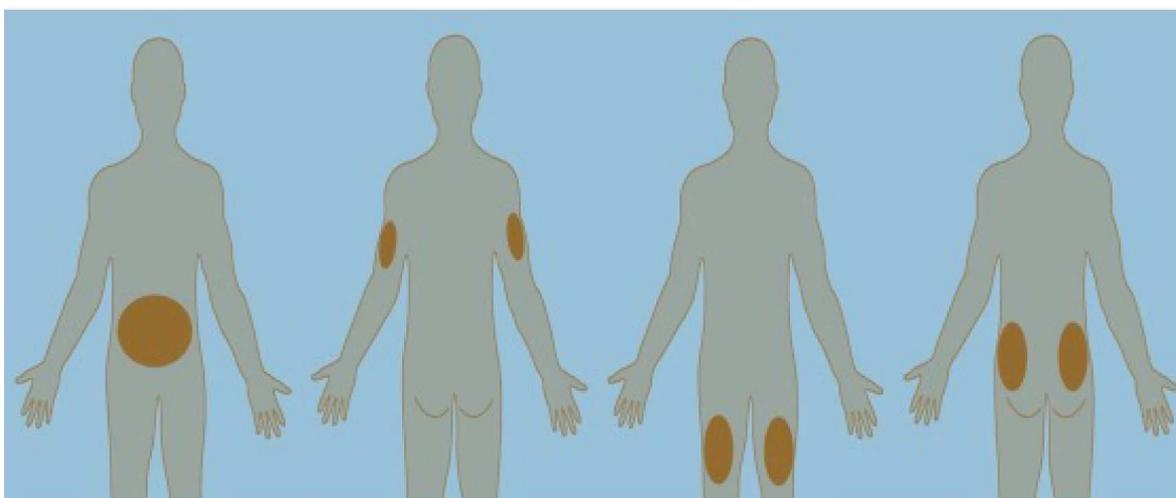
Sites d'injection et vitesse d'absorption de l'insuline

Abdomen
~15 min
rapide

Côté du bras
~20 min
intermédiaire

Avant/côté de la cuisse
~30 min
lente

Quadrant supérieur latéral des fesses
~30 min
lente



L'insuline (insuline ordinaire, analogues de l'insuline à action rapide et NPH) est plus facilement absorbée via l'abdomen et la région deltoïde que via les cuisses et les fesses. Il a été rapporté que les préparations d'insuline à action prolongée étaient moins sensibles aux changements de la vitesse d'absorption associés au site d'injection.

6.3 Conseils pour les écarts de tendance persistants par rapport à la glycémie cible

- Pour une glycémie élevée avant le petit déjeuner, le conseil est d'augmenter la dose d'insuline à action intermédiaire ou prolongée avant le dîner ou le coucher (la détermination du glucose pendant la nuit est recommandée pour s'assurer que ce changement ne provoque pas d'hypoglycémie nocturne).
- Pour une glycémie élevée après un repas, il est conseillé d'augmenter la dose d'insuline ultrarapide, rapide ou ordinaire avant le repas.⁹⁹
- Pour les glycémies élevées avant le déjeuner/dîner, le conseil est d'augmenter l'insuline basale avant le petit déjeuner ou

d'augmenter la dose d'insuline à action ultrarapide ou rapide ou d'insuline ordinaire avant le petit déjeuner si vous suivez un schéma basal-bolus. Il faut cependant exclure tout grignotage avant le repas sans dose d'insuline. Lors de l'utilisation d'insuline à action rapide dans un schéma basal-bolus, la dose ou le type d'insuline basale peut devoir être ajusté si la glycémie augmente plusieurs heures après le repas (pendant l'état de jeûne postprandial) car la majeure partie de l'effet de l'insuline analogue se produit dans les deux à trois heures suivant l'injection.⁹⁵ Les bolus d'insuline manqués au moment des repas sont une cause majeure de glycémie sous-optimale chez les enfants et les adolescents atteints de diabète. L'omission de plus d'une injection liée aux repas par semaine entraîne une augmentation de l'HbA1c de 0,3 à 0,8 %.^{100,101} Il existe de nouvelles mesures d'observance prometteuses qui peuvent être facilement interprétées et utilisées pour une intervention précoce afin d'améliorer le suivi du programme thérapeutique lors des consultations au centre.¹⁰²

- L'administration d'analogues de l'insuline à action rapide environ 15 minutes avant le repas entraîne une diminution des excursions glycémiques postprandiales et une augmentation du temps passé dans la plage comprise entre 3,5 et 10,0 mmol/l, sans risque accru d'hypoglycémie.⁷⁵
- Lors du comptage des glucides, les élévations persistantes de la glycémie postprandiale peuvent nécessiter un ajustement du rapport insuline-glucides.¹⁰³ Si l'hyperglycémie postprandiale persiste après la correction de la dose d'insuline, le facteur de sensibilité à l'insuline doit être examiné.
- Une hypoglycémie inexplicite nécessite une réévaluation de l'insulinothérapie et de la dose. Une hyperglycémie inexplicite peut être causée par un « phénomène de rebond », décrit comme une hypoglycémie suivie d'une hyperglycémie potentialisée par une alimentation excessive destinée à traiter l'hypoglycémie ainsi que les effets de la contre-régulation hormonale.
- Il est possible que des ajustements insuliniques soient nécessaires lorsque les habitudes de vie varient, en particulier l'activité physique ou les changements alimentaires.
- Des conseils spécifiques peuvent être utiles en cas de changements de la routine quotidienne, de voyages, de sorties scolaires, de vacances pédagogiques, de colonies de vacances autour du diabète ou d'autres activités qui peuvent nécessiter un ajustement des doses d'insuline.

7. ADMINISTRATION ET STOCKAGE DE L'INSULINE

7.1 Injection et absorption de l'insuline

7.1.1 Technique d'injection

Une bonne technique d'injection est essentielle pour utiliser l'insuline en toute sécurité et optimiser le contrôle de la glycémie. L'insuline doit être injectée dans le tissu sous-cutané, et non par voie intramusculaire étant donné que l'injection intramusculaire peut entraîner une absorption plus rapide et imprévisible de

l'insuline et des effets variables sur le glucose. Les sites d'injection sont présentés à la figure 2 et les aspects les plus importants de la technique d'injection sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2. Aspects les plus importants de la technique d'injection.

1. Demandez aux patients de vous montrer leur technique d'injection, soit en effectuant une injection réelle soit en injectant dans un coussin ou un oreiller en mousse. Utilisez cela comme une opportunité d'enseignement, en les félicitant pour ce qu'ils font correctement et corrigeant toute pratique inappropriée.
2. Les injections ne doivent être pratiquées que sur des sites propres et sains, mains propres. La désinfection de la peau n'est généralement pas requise.
3. Les injections doivent être effectuées par voie sous-cutanée et non par voie intramusculaire. L'aiguille pour stylo de 4 mm présente le plus faible risque d'injection intramusculaire et offre une plus grande possibilité de rotation.
4. Les aiguilles de 12,7 mm de long ne sont pas recommandées et les personnes utilisant des aiguilles de 8 mm doivent les remplacer par des aiguilles plus courtes.
5. L'aiguille de 4 mm est à privilégier pour tous les injecteurs, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Elle doit être insérée perpendiculairement à la peau (90° par rapport à la surface de la peau), et non de manière oblique, qu'il y ait ou non un pli cutané.
6. Les très jeunes enfants (jusqu'à six ans) et les adultes très minces (IMC < 19) doivent toujours utiliser une aiguille de 4 mm dans un pli cutané. Les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes peuvent procéder aux injections sans pli cutané.
7. Inspectez les sites d'injection à chaque consultation, au minimum une fois par an, à la fois visuellement et par palpation pour faciliter la détection d'une lipohypertrophie. Informez de la présence d'une lipohypertrophie et demandez à la personne de ne plus pratiquer d'injections au niveau de ce site. Utilisez la lésion lipohypertrophiée pour montrer au patient la sensation que cela fait et comment détecter ces lésions et l'impliquer dans la surveillance des sites d'injection.
8. En cas de lipohypertrophie, faites des injections dans des tissus sains et diminuez la dose d'insuline. Les réductions dépassent souvent 20 % de la dose originale. Surveillez de près les résultats de l'auto-surveillance glycémique.
9. Procédez à une rotation systématique des injections pour éviter la lipohypertrophie, décalez d'au moins un centimètre (largeur approximative du doigt d'un adulte) des injections précédentes.
10. Si possible, évitez de réutiliser les aiguilles, qui sont des dispositifs stériles à usage unique. Une réutilisation excessive (plus de cinq fois) a été associée à une lipohypertrophie.

Plusieurs autres aspects sont importants concernant la technique d'injection.

- Longueur de l'aiguille. Les aiguilles traditionnelles de 8 à 13 mm (27 G) de long ont été remplacées par des aiguilles de 4 à 6

mm, les aiguilles plus longues étant susceptibles d'augmenter le risque d'injection intramusculaire (IM). La probabilité d'une injection IM avec l'aiguille de 6 mm par rapport à l'aiguille de 4 mm était considérablement plus élevée chez les enfants et les adolescents.¹⁰⁴

- Les injections d'insuline avec des aiguilles de 4 mm se sont révélées être la stratégie la plus sûre pour prévenir les injections IM chez les enfants et les adolescents.¹⁰⁵
- Les enfants de moins de six ans ou les adultes très minces peuvent procéder à une injection perpendiculaire dans un pli cutané. Une technique de pincement de la peau entre deux doigts est recommandée pour tous les types d'injections afin de parvenir à une injection sous-cutanée et d'éviter toute injection intramusculaire.¹⁰⁶ La technique de pincement, avec une aiguille de 4 mm, est recommandée pour les enfants âgés de six ans au maximum. Il convient de noter que la méthode de pincement de la peau avec des aiguilles de 5 mm peut paradoxalement faciliter les injections IM lorsque les enfants utilisent cette technique dans la cuisse.¹⁰⁷
- Avec des aiguilles de 4 à 6 mm, les injections peuvent être effectuées à la perpendiculaire, sans pli cutané, mais uniquement s'il y a suffisamment de graisse sous-cutanée, ce qui est souvent le cas chez les filles pubères (au moins 8 mm, car les couches cutanées sont souvent comprimées lors de l'injection perpendiculaire).¹⁰⁸ Les garçons maigres, cependant, ont une couche de graisse sous-cutanée plus mince, en particulier sur les cuisses.^{108,109} Lors de l'injection dans les fesses, la couche de graisse sous-cutanée est généralement assez épaisse pour pratiquer une injection sans pli de la peau. Il y a un risque d'injections intradermiques si les aiguilles de 4 à 6 mm ne sont pas complètement insérées dans la peau.
- La rotation des sites d'injection d'insuline, dans la même région, doit être enseignée dès le diagnostic.
- La technique d'injection par stylo nécessite un apprentissage minutieux ; il faut insister sur l'importance d'injecter deux unités dans le vide avant chaque injection pour s'assurer que le stylo fonctionne correctement.
- Il faut doucement rouler le flacon de NPH dans la paume des mains (il ne faut pas l'agiter) au moins 10 fois (de préférence 20 fois)¹⁸ pour mélanger la suspension d'insuline avant de l'aspirer soigneusement dans l'insuline limpide. La position de stockage peut également avoir un effet sur la NPH.¹⁸
- L'injection peut être plus douloureuse si l'insuline est froide ; il est donc recommandé d'injecter de l'insuline à température ambiante.
- Le fait d'attendre 5 à 15 secondes après avoir enfoncé le piston permet d'assurer l'expulsion complète de l'insuline.¹¹⁰
- Les fuites d'insuline sont fréquentes et ne peuvent pas être totalement évitées. Pour minimiser ces fuites, il faut retirer l'aiguille plus lentement de la peau, étirer la peau après le retrait de l'aiguille ou appuyer sur le site d'injection avec un doigt propre.
- Les bulles d'insuline doivent être éliminées dans la mesure du possible. Si la bulle n'est pas assez grosse pour modifier la

dose d'insuline, elle ne devrait pas causer de problèmes. Lors de l'utilisation de stylos à insuline, l'air dans la cartouche peut provoquer l'apparition de gouttes à l'extrémité de l'aiguille si celle-ci est retirée trop rapidement.

- L'inspection des sites d'injection et un dépistage régulier de lipohypertrophie sont essentiels pour détecter le tissu cicatriciel au niveau du site d'injection. Les sites d'injection doivent être inspectés et palpés par des professionnels du diabète à chaque consultation et plus fréquemment si une lipohypertrophie est détectée. L'auto-inspection est recommandée entre les consultations.

Auto-injection : L'âge adapté pour les auto-injections est extrêmement variable et fonction de la maturité développementale plutôt que de l'âge réel. La plupart des enfants âgés de plus de dix ans pratiquent leurs propres injections ou y participent.¹¹¹ Les enfants plus jeunes participant aux injections avec l'aide de l'un de leurs parents ou d'un soignant peuvent aider à préparer le dispositif ou à pousser le piston et, par la suite, sous surveillance, être en mesure d'effectuer l'intégralité de la tâche avec succès. L'auto-injection est parfois déclenchée par un événement extérieur tel qu'un séjour d'une nuit chez un ami, une sortie scolaire ou une colonie de vacances autour du diabète. Les parents ou les soignants ne doivent pas s'attendre à ce que les auto-injections se poursuivent automatiquement et doivent être prêts à reprendre les injections d'insuline chez leur enfant. Les enfants plus jeunes sous injections multiples peuvent avoir besoin d'aide pour les sites difficiles à atteindre (les fesses notamment) afin d'éviter la lipohypertrophie.

Auto-mélange d'insuline : Lorsque la NPH est mélangée à de l'insuline à action courte ou rapide, il est très important qu'il n'y ait pas de contamination entre les insulines dans les flacons. Pour éviter cela, l'insuline ordinaire (limpide) est aspirée dans la seringue avant la NPH (trouble). Il faut faire preuve de précaution avant d'utiliser ensemble des insulines de différents fabricants car il peut y avoir une interaction entre les agents tampons. Des analogues de l'insuline à action rapide peuvent être mélangés dans la même seringue avec de la NPH immédiatement avant l'injection.¹¹² Il est recommandé de ne pas mélanger l'insuline glargine ni l'insuline détémir avec une autre insuline avant l'injection,¹¹³ car ce mélange atténue l'action hypoglycémiant précoce et prolonge le profil temps-action de l'insuline à action rapide par rapport à l'injection séparée des analogues.^{113,114}

7.1.2 Événements indésirables au niveau du site d'injection

La lipohypertrophie est une complication fréquente de l'insulinothérapie. La rotation des sites d'injection est indispensable pour éviter la lipohypertrophie, une accumulation de graisse sous-cutanée en réponse à l'effet adipogène de l'insuline sur un site où de multiples injections sont effectuées

- La lipo-atrophie est rare depuis l'introduction d'insulines hautement purifiées. Des rapports récents suggèrent néanmoins que la fréquence de la lipohypertrophie continue d'être élevée.¹¹⁵ Il est prouvé que la réduction des lipohypertrophies améliore le contrôle glycémique. L'examen et la palpation des sites d'injection à la recherche de lipohypertrophie et d'autres réactions au niveau du site doivent être effectués à chaque consultation.¹¹⁶

- Les injections douloureuses sont une préoccupation fréquente chez l'enfant. Nous recommandons de vérifier l'angle, la longueur de l'aiguille et la profondeur d'injection pour s'assurer que les injections ne se font pas par voie intramusculaire et que l'aiguille est tranchante si les injections sont douloureuses. La réutilisation d'aiguilles peut provoquer des douleurs plus importantes.^{117,118} Certaines personnes diabétiques développent une aversion profonde et durable des injections, susceptible d'avoir une influence sur la glycémie. Pour ces personnes, un cathéter à demeure (Insuflon®, i-port®) ou un traitement par pompe à insuline peut diminuer la douleur d'injection¹¹⁸⁻¹²⁰ et améliorer l'observance du traitement.¹²⁰ Ces dispositifs peuvent faciliter les injections fréquentes chez le très jeune enfant.¹¹⁸
- Les réactions d'hypersensibilité locale sont rares mais, lorsqu'elles se produisent, il est possible de formellement identifier l'insuline (ou plus rarement le conservateur) responsable, avec l'aide des fabricants. L'on peut tenter de résoudre le problème en testant une autre préparation insulinique. Si une allergie véritable est suspectée, la désensibilisation peut être effectuée à l'aide des protocoles fournis par les fabricants.
- Ecchymoses et saignements sont plus fréquents après une injection intramusculaire ou une forte compression de la peau. Il a été démontré que l'utilisation d'aiguilles plus fines entraînent beaucoup moins de saignements au niveau du site d'injection.

7.1.3 Absorption de l'insuline

Les profils d'activité de l'insuline montrent une variabilité notable à la fois d'un jour à l'autre chez une même personne et entre les personnes. De nombreux facteurs influent sur la vitesse et la régularité de l'absorption et il est important de les connaître pour pouvoir minimiser ceux qui peuvent l'être. Les jeunes diabétiques et leurs soignants doivent être conscients des facteurs modifiables susceptibles d'affecter l'absorption

Facteurs affectant l'absorption de l'insuline :¹²¹⁻¹²³

- **Concentration, volume et dose (dépôt sous-cutané).** Un dépôt sous-cutané moins étendu¹²³, une concentration insulinique plus faible¹²⁴ et des doses d'insuline moins importantes sont associés à une absorption plus rapide.
- **Mélange d'insulines dans la même seringue.** Le mélange de certaines insulines dans la même seringue affecte l'absorption.^{113,114}
- **Site d'injection.** L'insuline ordinaire est absorbée plus rapidement par l'abdomen, plus lentement par le bras, les cuisses et les fesses venant ensuite (figure 1).¹²⁵ Ces différences entre les régions sont moins apparentes avec les analogues de l'insuline à action rapide et longue.^{121,122,126,127} Le site d'injection n'a pas d'influence significative sur l'absorption de la glargine¹²⁸ et du dégludec.¹²⁹
- **Injection intramusculaire (IM).** La voie IM est associée à une absorption plus rapide, ce qui est plus évident pendant l'activité physique.^{130,131} Une injection IM accidentelle peut expliquer la variabilité pharmacocinétique entre les injections chez les personnes minces ; le choix du site et la technique peuvent éviter cela.
- **Température.** Un échauffement local ou ambiant augmente l'absorption de l'insuline, qu'il s'agisse d'un traitement par pompe ou d'IQM.^{132,133}

- **Activité physique.** L'absorption peut être augmentée par l'activité physique, l'emplacement et la profondeur de l'injection étant des facteurs contributifs.¹³⁴ L'injection dans les jambes avec activité des jambes accélère l'absorption.¹³⁵ La glargine n'est pas affectée par l'activité physique.^{136,137}
- **Lipohypertrophie.** Celle-ci retarde considérablement l'absorption de l'insuline.¹³⁸
- **Obésité.** La présence accrue de graisse sous-cutanée retarde l'absorption de l'insuline en raison d'une réduction du flux sanguin sous-cutané.¹³⁹

Deux dispositifs destinés à chauffer le site d'injection ont été mis au point ; il a été démontré qu'ils diminuaient les besoins en insuline et amélioraient l'absorption, ce qui entraînait un pic plus précoce de l'action de l'insuline ainsi qu'une diminution de l'hypoglycémie. Le dispositif Insupad réchauffe une région de deux centimètres sur quatre juste avant l'injection du bolus d'insuline. Le dispositif Insupatch a été développé pour le traitement par pompe avec un élément chauffant intégré activé lors de l'administration d'un bolus.¹³²

7.2 Dispositifs pour l'administration d'insuline

Seringues. Elles existent en une variété de tailles dans différents pays et garantissent une administration précise de la dose, mais les recommandations suivantes sont souhaitables.

- Les seringues en plastique à aiguille fixe avec un petit espace mort sont préférables aux seringues en verre.
- Elles sont conçues pour un usage unique. Mieux vaut déconseiller la réutilisation en cas de préoccupation relative à l'hygiène ou aux douleurs de l'injection car l'aiguille s'émousse au fil du temps.¹⁴⁰
- Les petites seringues avec une demi-unité ou une unité par repère (par exemple 0,3 ml, 100 U/ml) sont à privilégier chez les jeunes enfants, ce qui permet de doser par demi-unités.
- Elles doivent avoir une graduation compatible avec la concentration d'insuline (par exemple, seringues U100).
- Elles doivent correspondre à la concentration d'insuline utilisée. Les seringues de 40 U/ml (bouchon rouge) et de 100 U/ml (bouchon orange) portent des repères différents et ne sont pas interchangeables.
- Elles ne doivent jamais être partagées avec une autre personne en raison du risque de contracter une infection à diffusion hémotogène (par exemple hépatite ou VIH).
- Il est conseillé que tous les enfants et adolescents diabétiques sachent injecter de l'insuline à l'aide d'une seringue car les autres dispositifs d'injection peuvent mal fonctionner.
- Des procédures d'élimination appropriées sont obligatoires. Des contenants pour objets tranchants spécialement conçus et étiquetés peuvent être disponibles dans les pharmacies et les centres de traitement du diabète. Des pinces spéciales (par exemple, Safeclip®) sont disponibles pour retirer l'aiguille et la rendre inutilisable. Sans contenant pour objets tranchants, les seringues dont les aiguilles ont été retirées peuvent être stockées dans des contenants ou boîtes en plastique opaque et jetées avec les ordures ménagères.

Stylos d'injection. Les stylos d'injection contenant de l'insuline dans des cartouches préremplies ont été conçus pour rendre les injections plus faciles, plus précises et plus flexibles. Ainsi, il n'est plus nécessaire d'extraire l'insuline d'un flacon ; la dose est indiquée par une molette et ce dispositif peut être particulièrement utile pour l'administration d'insuline lorsque le patient se trouve hors de son domicile, à l'école ou en vacances par exemple. Lorsqu'un stylo est utilisé, il est conseillé de compter lentement jusqu'à 10 ou rapidement jusqu'à 20 (c'est-à-dire d'attendre environ 15 secondes) avant de retirer l'aiguille des tissus sous-cutanés afin de laisser le temps à toute bulle d'air présente dans la cartouche de se dilater.^{110,140} Il faut amorcer les stylos avant utilisation, de sorte qu'une goutte d'insuline apparaisse à la pointe de l'aiguille.

Des aiguilles pour stylo spéciales de petite taille (4 à 6 mm) et de petit diamètre sont disponibles et peuvent causer moins d'inconfort lors de l'injection.¹⁴¹ Les groupes pharmaceutiques proposent des stylos de tailles et de types variés ; certains peuvent être réglés par demi-unité et sont utiles chez les jeunes enfants lorsque de petits incréments sont nécessaires. Certains stylos disposent d'une mémoire pour les doses prises, ce qui peut être pratique surtout pour les adolescents. Les stylos sont utiles chez les enfants suivant des schémas d'injections multiples, mais sont moins acceptables en cas de mélange d'insulines. La disponibilité est un problème dans certains pays car il s'agit d'une méthode d'administration plus coûteuse.

Les stylos à insuline, les flacons et les cartouches ne doivent pas être partagés.

Cathéters à demeure sous-cutanés. Ces cathéters (par exemple, Insuflon® ou i-port®) insérés à l'aide d'une crème anesthésique locale topique peuvent servir à surmonter les problèmes de douleurs d'injection à l'apparition du diabète¹¹⁸, en particulier chez le très jeune enfant. Le recours à des cathéters à demeure n'a pas d'effet négatif sur le contrôle métabolique.¹²⁰ Chez les enfants ayant des problèmes d'injection, le dispositif Insuflon a permis de faire baisser l'HbA1c.¹¹⁹ Cependant, l'utilisation simultanée d'un analogue basal et d'une insuline à action courte ou rapide dans un cathéter à demeure n'est pas recommandée pour cause d'interaction possible des deux insulines.^{113,114,119} Les cathéters à demeure doivent être remplacés tous les deux à quatre jours afin d'éviter les cicatrices et les effets négatifs sur l'absorption de l'insuline.^{142,143}

Dispositifs d'injection automatique. Les dispositifs d'injection automatique sont utiles pour les enfants qui ont peur des aiguilles. Généralement, une seringue remplie est placée à l'intérieur du dispositif, verrouillée en place et insérée automatiquement dans la peau par un système à ressort. Ces dispositifs présentent l'avantage que l'aiguille n'est pas visible et traverse rapidement la peau. Il existe des dispositifs d'injection automatique pour des injecteurs spécifiques.¹⁴⁴

Pistolets à injection. Les pistolets à haute pression pour injection dans les tissus sous-cutanés ont été conçus pour éviter l'injection par aiguille. Leur usage peut être intéressant en cas de phobie des aiguilles. L'utilisation de pistolets à injection a résulté en un contrôle métabolique comparable au recours aussi bien aux injections conventionnelles qu'à la perfusion sous-cutanée continue d'insuline,¹⁴⁵ mais les problèmes rencontrés sont notamment une profondeur de pénétration variable

ainsi que l'apparition tardive de douleurs et d'ecchymoses.¹⁴⁶ Dans une étude récente, l'utilisation d'un pistolet à injection pour l'administration d'insuline a été associée à une variabilité légèrement modifiée des critères d'évaluation pharmacocinétiques, mais à une variabilité similaire des critères pharmacodynamiques par rapport à l'administration conventionnelle.¹⁴⁷

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI). L'utilisation de pompes externes est en augmentation et se révèle être acceptable et une réussite,¹⁴⁵⁻¹⁵⁴ même chez les nourrissons.^{148,149} Pour une présentation exhaustive de la PSCI, voir le chapitre 22 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les technologies du diabète et l'administration d'insuline.

7.3 Stockage de l'insuline

Recommandations de stockage pour l'insuline non utilisée. L'insuline subit une dégradation chimique et physique au fil du temps et son action diminue. Cette dégradation est accélérée par l'exposition à des températures élevées, à la lumière directe du soleil, aux contraintes de cisaillement en cas d'agitation et à l'augmentation de la surface air-liquide, qui se produit lorsque le volume d'un flacon baisse.¹⁵⁵

Les problèmes de réfrigération pourraient être plus fréquents qu'on ne le pense ; souvent les réfrigérateurs ménagers ne répondent pas aux recommandations des fabricants, les températures descendant souvent en dessous du point de congélation.¹⁵⁶ L'insuline commandée par correspondance, de plus en plus populaire dans certains pays, pourrait également augmenter l'exposition aux variations de température prolongées. Une technologie de flacons thermochromiques a été étudiée pour détecter une éventuelle exposition excessive de l'insuline à la chaleur.¹⁵⁷

L'insuline doit donc toujours être inspectée avant utilisation et jetée si elle a été congelée ou si elle présente des signes d'agrégation, de givre, de décoloration ou de précipitation. Les recommandations de chaque fabricant concernant la durée de stockage et la date de péremption doivent être respectées dans la mesure du possible. Une efficacité moindre de l'insuline doit être envisagée comme cause possible d'une augmentation inattendue des besoins en insuline. Pour plus d'informations sur le stockage de l'insuline en l'absence d'électricité, voir le chapitre 25 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge du diabète dans les contextes de ressources limitées.

- Lorsqu'elle n'est pas utilisée, l'insuline peut être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (il ne faut pas la placer dans la partie freezer ou à proximité de l'élément de refroidissement), et ce jusqu'à la date de péremption.
- L'insuline doit être jetée si elle a été congelée, car la congélation peut compromettre l'intégrité de la formulation et du flacon lui-même.

Recommandations de stockage pour l'insuline en cours d'utilisation.

En conditions d'utilisation, l'insuline est régulièrement exposée aux facteurs de risque environnementaux précédemment mentionnés et, dans le cas des pompes à insuline qui sont portées près du corps, non seulement la température dans le réservoir augmente, mais

les mouvements constants peuvent aussi accélérer la formation de fibrilles.¹⁵⁸

- En conditions d'utilisation, l'insuline peut être stockée à température ambiante (inférieure à 25 ou 30 °C) pendant quatre semaines au maximum.^{145,155,159}
- La durée d'utilisation recommandée après l'ouverture d'un flacon varie entre 10 jours et 8 semaines selon les différentes formulations d'insuline. Nous recommandons de suivre les directives du fabricant et les notices de médicaments. L'utilisation de stylos à petit volume plutôt que des flacons évitera le gaspillage chez les enfants recevant de plus faibles doses d'insuline.
- L'insuline utilisée dans les pompes à insuline doit être changée plus souvent. Les fabricants recommandent de conserver l'insuline asparte et l'insuline lispro dans le réservoir de la pompe à température ambiante au maximum pendant six et sept jours, respectivement. Idéalement, l'insuline qui se trouve dans le réservoir doit être changée en même temps que le kit de perfusion/la tubulure toutes les 48 à 72 heures. Les informations sur l'insuline glulisine indiquent qu'elle peut être conservée dans le réservoir de la pompe pendant deux jours à 37 °C.

Les jeunes diabétiques et leurs soignants doivent être conscients de l'importance d'un stockage optimal de l'insuline pour maintenir son efficacité, en particulier pour éviter l'exposition à des températures élevées (par exemple, pompes laissées au soleil lorsqu'elles sont déconnectées, insuline stockée dans la boîte à gants d'un véhicule). Un certain nombre de nouveaux dispositifs d'administration de l'insuline (pompes, stylos intelligents ou capuchons de stylo) sont dotés d'un capteur de température intégré et plusieurs produits sont disponibles pour protéger les flacons et les stylos de la chaleur. Les produits dédiés à la surveillance de la température de l'insuline à l'aide d'un capteur et d'une application mobile peuvent être conservés avec tout type d'insuline et avertissent l'utilisateur en cas de dépassement des limites de température.

Stockage de l'insuline en voyage. Les recommandations suivantes concernent le transport de l'insuline lorsque vous partez en voyage.

- Il existe sur le marché plusieurs produits (sacs ou étuis) pour protéger les stylos et les flacons d'insuline de la chaleur, bien que leurs performances n'aient pas été étudiées. Lors de l'utilisation de blocs de glace, les stylos ou les flacons d'insuline ne doivent jamais être conservés directement sur la glace pour éviter le gel. (Les réfrigérateurs des hôtels pourraient être moins fiables.)
- L'insuline ne doit pas être transportée en soute, il faut systématiquement la placer dans les bagages à main en cabine.
- Il est recommandé de prévoir de l'insuline de secours lorsque vous voyagez.

8. INSULINOTHÉRAPIE EN MILIEU HOSPITALIER

L'insulinothérapie est indispensable pour les jeunes patients atteints de DT1 hospitalisés lors d'une ACD, une prise en charge péri-opératoire

et des infections graves. La perfusion intraveineuse d'insuline est à privilégier chez les enfants gravement malades. Les insulines ordinaires, à action rapide et ultrarapides sont équivalentes en traitement intraveineux.¹⁶⁰ L'insuline ordinaire a traditionnellement été utilisée pour la perfusion intraveineuse dans la prise en charge du diabète en milieu hospitalier. Les enfants qui ne sont pas gravement malades admis à l'hôpital peuvent être traités avec l'insuline sous-cutanée qu'ils utilisent habituellement en procédant à quelques modifications de dose.¹⁶¹

L'insulinothérapie en milieu hospitalier pourrait être requise dans certains autres scénarios, notamment : hyperglycémie induite par le stress péri-opératoire, corticoïdes parentéraux, recours à des immunosuppresseurs pendant la chimiothérapie (L-asparaginase, tacrolimus, cyclosporine, sirolimus), médicaments neurologiques utilisés dans l'épilepsie (valproate, phénytoïne) et enfants souffrant de brûlures graves.^{162,163}

Insulinothérapie intraveineuse. L'insulinothérapie intraveineuse est la norme de soins dans le traitement de l'ACD pédiatrique¹⁶⁴ et est abordée en détail dans le chapitre 13 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur l'acidocétose diabétique et l'état hyperglycémique hyperosmolaire.

Insuline sous-cutanée. Alors que la perfusion d'insuline à faible dose est la norme de soins pour l'ACD, l'insulinothérapie sous-cutanée avec de l'insuline asparte, lispro ou ordinaire a été utilisée chez l'adulte et l'enfant dans certains hôpitaux du monde.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ L'insulinothérapie sous-cutanée a eu son importance pendant la pandémie de COVID-19 et a récemment fait l'objet d'une revue de consensus dans les directives de l'ISPAD. Le recours à l'administration sous-cutanée d'insuline à courte durée d'action (ordinaire) toutes les quatre heures comme autre méthode de traitement de l'ACD légère a été suggéré en l'absence de perfusion intraveineuse ou d'analogues de l'insuline à action rapide.¹⁷⁰ La dose initiale suggérée d'insuline ordinaire est comprise entre 0,13 et 0,17 unité/kg/dose toutes les quatre heures (0,8 à 1 unité/kg/jour en doses fractionnées). Les doses sont augmentées ou diminuées de 10 à 20 % sur la base de la glycémie précédant l'injection suivante.¹⁷⁰ La fréquence d'administration peut passer à toutes les deux ou trois heures si l'acidose ne s'améliore pas.

9. DISPONIBILITÉ ET ABORDABILITÉ DE L'INSULINE

Les enfants et les adolescents atteints de DT1 dépendent de l'insuline pour survivre et devraient avoir accès à des quantités adéquates d'insuline au moins ordinaire et NPH. L'ISPAD et la Fédération internationale du diabète (FID), par le biais du programme Life for a Child, s'efforcent de rendre l'insuline disponible pour tous les enfants et adolescents atteints de diabète et de faire la promotion d'une insuline universelle.

Bien que 2021 ait marqué le centenaire de la découverte de l'insuline, l'accès à ce médicament salvateur reste problématique dans de nombreux contextes.¹⁷¹ Le concept d'accès à l'insuline doit être envisagé en tenant compte de deux facteurs. Tout d'abord, la disponibilité : y a-t-il de l'insuline dans l'établissement ou à la

pharmacie lorsque la personne va la chercher?¹⁷² Deuxièmement, l'abordabilité : le patient a-t-il les moyens de payer l'insuline ?

De multiples facteurs mondiaux, nationaux et liés au système de santé ont une incidence sur la prescription d'insuline et doivent être pris en compte pour s'assurer que les obstacles n'ont pas de répercussions sur les soins dispensés par les professionnels de santé. Ainsi, l'interaction entre professionnels de santé et patients devrait impliquer d'appréhender et d'aborder les obstacles à l'accès à l'insuline. Les professionnels de santé devraient connaître le prix exact de l'insuline et savoir si l'insuline est disponible ou non et quelles formulations d'insuline sont disponibles dans leur pays dans les secteurs public et privé. Ces éléments devraient aider à orienter les personnes atteintes de diabète vers l'option la plus abordable pour s'assurer qu'elles s'impliquent réellement dans leur schéma insulinaire comme souhaité.

En parallèle, les professionnels de santé peuvent aussi jouer un rôle actif dans la garantie de l'accès à l'insuline en plaidant en faveur de l'inclusion de l'insuline dans les forfaits de soins de santé universels dans leurs pays.

10. RECHERCHE ET NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS

Un siècle après sa découverte, l'insulinothérapie continue d'évoluer. Alors que les insulines avec un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte continuent d'être un sujet brûlant, les progrès sont significatifs dans le développement d'insulines à action ultraprolongée. Les essais cliniques portant sur l'utilisation de formulations d'insuline hebdomadaires sont prometteurs chez l'adulte, mais n'ont pas encore été testés en pédiatrie. Les insulines « intelligentes » sont un autre développement passionnant. Ce sont des formulations d'insuline sensibles au glucose qui ne sont activées chimiquement que si le glucose est supérieur à la plage cible ; l'action de l'insuline cesse une fois la glycémie normalisée. Différentes méthodes expérimentales sont utilisées pour administrer les insulines intelligentes et les formulations pourraient changer la donne dans le traitement du diabète à l'avenir s'il est prouvé qu'elles sont sûres et efficaces.

La combinaison de l'insuline et de médicaments d'appoint est une autre intervention novatrice pour améliorer l'insulinothérapie. Les produits injectables prémélangés à base d'insuline à action prolongée (insuline glargine ou dégludec) et d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) sont approuvés en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par l'insuline basale. Le traitement d'appoint avec l'insuline prémélangée présente l'intérêt potentiel de résoudre d'autres problèmes thérapeutiques pendant la prise en charge du DT1 (taux croissants de surpoids et d'obésité notamment).

Les insulines actuelles continuent de sauver la vie des enfants diabétiques et celles de demain seront essentielles pour améliorer la prise en charge et alléger le fardeau de la maladie pour les patients.

Remerciements:

Nous tenons à remercier la Dre Laya Ekhlaspour pour son aide dans la mise en forme et les références. Nous aimerions également remercier les éducateurs en diabète et le personnel infirmier certifiés de l'UCSF *Pediatric Diabetes Clinic* (Monica Mueller, RN, CDE ; Mary A. McDonnell, MSN, RN, RD, CDE ; Betty Katherine-Casto Hynes, MS, RD, CDCES ; Nicole Rotter, CPNP) pour leurs éclairages et leurs connaissances qui ont considérablement contribué à la révision de la section sur l'injection d'insuline.

Références:

- Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr.* Aug 1994;125(2):177-88. doi:10.2337/diabetes.50.1.1
- Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes.* Jan 2001;50(1):1-11. doi:10.2337/diabetes.50.1.1
- de Beaufort CE, Houtzaggers 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.
- 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. *Pediatr Diabetes.* Sep 2013;14(6):447-54. doi:10.1111/pedi.12030
- Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes.* Dec 2013;14(8):541-53. doi:10.1111/pedi.12088
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* Sep 2012;14(9):780-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x
- Plank J, Wutte A, Brunner G, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2002;25(11):2053-7.
- Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, Parkes C, Wood MA, Davis AT. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections. *Endocr Pract.* Jul-Aug 2013;19(4):614-9. doi:10.4158/EP12399.OR
- Philotheou A, Arslanian S, Blatniczyk L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2011;13(3):327-34. doi:10.1089/dia.2010.0072
- Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(1):57-69. doi:10.1586/17434440.2016.1109442
- Danne T, Aman J, Schober E, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Aug 2003;26(8):2359-64.
- Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics.* Nov 2001;108(5):1175-9.
- Renner R, Pflutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care.* May 1999;22(5):784-8. doi:10.2337/diacare.22.5.784
- Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics.* Dec 1997;100(6):968-72.
- Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res.* 2004;62(6):265-71. doi:10.1159/000081703
- Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* Dec 2017;18(8):903-910. doi:10.1111/pedi.12506
- Search of: biochaperone | diabetes - List Results - ClinicalTrials.gov (accessed 26 March 2022). Accessed 26 March 2022,
- Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care.* Dec 2015;38(12):2204-10. doi:10.2337/dc15-0801
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes.* Dec 2000;49(12):2142-8.
- Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med.* Apr 1989;6(3):239-44.
- Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR. Establishment of time-action profiles for regular and NPH insulin using pharmacodynamic modeling. *Diabetes Care.* Jan 1994;17(1):64-9. doi:10.2337/diacare.17.1.64
- Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Dec 1993;16 Suppl 3:71-89.
- Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet.* Nov 6 1999;354(9190):1604-7. doi:10.1016/S0140-6736(98)12459-5
- Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med.* Feb 2013;30(2):216-25. doi:10.1111/dme.12041
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* Jun 2004;53(6):1614-20.
- Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr.* Dec 2003;143(6):737-40.
- Cengiz E, Sherr JL, Erkin-Cakmak A, et al. A bridge to insulin pump therapy: twice-daily regimen with NPH and detemir insulins during initial treatment of youth with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* Nov-Dec 2011;17(6):862-6. doi:10.4158/EP11031.OR
- Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* Apr 2009;32(4):594-6. doi:10.2337/dc08-1436
- Mabrey ME, Barton AB, Corsino L, et al. Managing hyperglycemia and diabetes in patients receiving enteral feedings: A health system approach. *Hosp Pract (1995).* 2015;43(2):74-8. doi:10.1080/21548331.2015.1022493
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* Feb 2004;27(2):553-91. doi:10.2337/diacare.27.2.553
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* May 2000;23(5):639-43. doi:10.2337/diacare.23.5.639
- Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* Aug 2001;18(8):619-25. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00529.x
- Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Jun 2008;31(6):1112-7. doi:10.2337/dc07-1183
- Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes.* Dec 2013;14(8):593-601. doi:10.1111/pedi.12051
- Albright ES, Desmond R, Bell DS. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care.* Feb 2004;27(2):632-3. doi:10.2337/diacare.27.2.632
- Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract.* Oct 2004;66(1):49-56. doi:10.1016/j.diabres.2004.02.008
- Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* Jan 2007;24(1):27-34. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02024.x
- Nimri R, Lebenthal Y, Shalitin S, Benzaquen H, Demol S, Phillip M. Metabolic control by insulin detemir in basal-bolus therapy: treat-to-target study

- in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2013;14(3):196-202. doi:10.1111/pedi.12012
39. Abali S, Turan S, Atay Z, Guran T, Haliloglu B, Bereket A. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycaemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Aug 2015;16(5):361-6. doi:10.1111/pedi.12167
 40. Danne T, Datz N, Endahl L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. Dec 2008;9(6):554-60. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00443.x
 41. Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Larsen S, Ortvist E, Swedish P-YSG. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Aug 2013;14(5):358-65. doi:10.1111/pedi.12019
 42. Russell-Jones D, Danne T, Hermansen K, et al. Weight-sparing effect of insulin detemir: a consequence of central nervous system-mediated reduced energy intake? *Diabetes Obes Metab*. Oct 2015;17(10):919-27. doi:10.1111/dom.12493
 43. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. Apr 2010;59(4):1101-7. doi:10.2337/db09-1493
 44. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia*. Mar 2005;48(3):420-6. doi:10.1007/s00125-005-1670-1
 45. Smeeton F, Shojaee Moradie F, Jones RH, et al. Differential effects of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. Nov 2009;52(11):2317-23. doi:10.1007/s00125-009-1487-4
 46. Tschritter O, Hennige AM, Preissl H, et al. Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS One*. Nov 2007;2(11):e1196. doi:10.1371/journal.pone.0001196
 47. van Golen LW, Ijzerman RG, Huisman MC, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite-related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*. Dec 2013;36(12):4050-6. doi:10.2337/dc13-0093
 48. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care*. Apr 2015;38(4):637-43. doi:10.2337/dc14-0006
 49. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. Jul 2020;43(7):1512-1519. doi:10.2337/dc19-1926
 50. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care*. Apr 2017;40(4):554-560. doi:10.2337/dc16-0684
 51. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL compared with glargine 100U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2016;122:133-140. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.002
 52. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/toujeo-previousely-optimulin>. Accessed 26 March 2022,
 53. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research*. Aug 2012;29(8):2104-14. doi:10.1007/s11095-012-0739-z
 54. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2013;98(3):1154-62. doi:10.1210/jc.2012-3249
 55. Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Feb 2014;15(1):27-33. doi:10.1111/pedi.12116
 56. Thalange N, Deeb L, Lotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2015;16(3):164-76. doi:10.1111/pedi.12263
 57. Blum WF, Cao D, Hesse V, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res*. 2009;71(3):167-72. doi:000197874 [pii]10.1159/000197874
 58. Kjeldsen TB, Hubalek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. Jul 8 2021;64(13):8942-8950. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00257
 59. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Aug 2021;9(1) doi:10.1136/bmjdr-2021-002301
 60. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*. Sep 1998;15(9):752-9.
 61. Battelino T, Deeb LC, Ekelund M, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatr Diabetes*. Nov 2018;19(7):1263-1270. doi:10.1111/pedi.12724
 62. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzodeg>. Accessed 23 March 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzodeg>
 63. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. Jun 2000;49(6):999-1005.
 64. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *N Engl J Med*. Jul 26 2012;367(4):319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858
 65. Kixelle EMA approval Accessed 23 March 2022, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fkirsty-previousely-kixelle-epar-product-information_en.pdf&clen=723626&chunk=true
 66. Admelog approval info. Accessed 23 March 2022, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Finsulin-aspart-sanofi-epar-product-information_en.pdf&clen=1004004&chunk=true)
 67. Stickelmeyer MP, Graf CJ, Frank BH, Ballard RL, Storms SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther*. Spring 2000;2(1):61-6. doi:10.1089/152091599316757
 68. 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
 69. 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/bmjdr-2014-000040
 70. Kurnaz E, Ayca Z, Yildirim N, Cetinkaya S. Conventional insulin pump therapy in two neonatal diabetes patients harboring the homozygous PTF1A enhancer mutation: Need for a novel approach for the management of neonatal diabetes. *The Turkish journal of pediatrics*. 2017;59(4):458-462. doi:10.24953/turkjped.2017.04.013
 71. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. Jul 2017;129:126-135. doi:10.1016/j.diabres.2017.04.007
 72. Welters A, Meissner T, Konrad K, et al. Diabetes management in Wolcott-Rallison syndrome: analysis from the German/Austrian DPV database.

- Orphanet J Rare Dis.* Apr 22 2020;15(1):100. doi:10.1186/s13023-020-01359-y
73. Neu A, Lange K, Barrett T, et al. Classifying insulin regimens - difficulties and proposal for comprehensive new definitions. *Pediatr Diabetes.* Sep 2015;16(6):402-6. doi:10.1111/pedi.12275
 74. Cobry E, McFann K, Messer L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic management in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2010;12(3):173-7. doi:10.1089/dia.2009.0112
 75. Luijff YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Oct 2010;33(10):2152-5. doi:10.2337/dc10-0692
 76. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care.* Jul 2019;42(7):1255-1262. doi:10.2337/dc19-0009
 77. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clinical pharmacokinetics.* May 2017;56(5):551-559. doi:10.1007/s40262-017-0514-8
 78. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog((R)) (Lispro) in Younger Adults and Elderly Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Clinical pharmacokinetics.* Dec 2020;59(12):1589-1599. doi:10.1007/s40262-020-00903-0
 79. Miura J, Imori M, Nishiyama H, Imaoka T. Ultra-Rapid Lispro Efficacy and Safety Compared to Humalog((R)) in Japanese Patients with Type 1 Diabetes: PRONTO-T1D Subpopulation Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* Sep 2020;11(9):2089-2104. doi:10.1007/s13300-020-00892-0
 80. Shiramoto M, Nasu R, Oura T, Imori M, Ohwaki K. Ultra-Rapid Lispro results in accelerated insulin lispro absorption and faster early insulin action in comparison with Humalog((R)) in Japanese patients with type 1 diabetes. *Journal of diabetes investigation.* May 2020;11(3):672-680. doi:10.1111/jdi.13195
 81. Sackey AH, Jefferson IG. Interval between insulin injection and breakfast in diabetes. *Arch Dis Child.* Sep 1994;71(3):248-50. doi:10.1136/adc.71.3.248
 82. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* Apr 2015;19(Suppl 1):S51-4. doi:10.4103/2230-8210.155402
 83. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *N Engl J Med.* Jul 24 1986;315(4):215-9. doi:10.1056/NEJM198607243150402
 84. Dunger DB, Cheetham TD. Growth hormone insulin-like growth factor I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res.* Jul 1996;46(1):2-6.
 85. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatr Res.* Jun 1996;39(6):992-8.
 86. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res.* Feb 2018;38:49-52. doi:10.1016/j.ghir.2017.12.005
 87. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH, et al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Technol Ther.* Apr 2007;9(2):176-82. doi:10.1089/dia.2006.0004
 88. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update.* Sep-Oct 2012;18(5):568-85. doi:10.1093/humupd/dms024
 89. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Jun 2004;5(2):80-6. doi:10.1111/j.1399-543X.2004.00039.x
 90. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2003;26(11):3087-92.
 91. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J.* Feb 27 2017;64(2):133-140. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0294
 92. Predieri B, Suprani T, Maltoni G, et al. Switching From Glargine to Degludec: The Effect on Metabolic Control and Safety During 1-Year of Real Clinical Practice in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:462. doi:10.3389/fendo.2018.00462
 93. Enander R, Gundevall C, Strömgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes.* Nov 2012;13(7):545-51. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00883.x
 94. 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
 95. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract.* Dec 2008;14(9):1095-101. doi:10.4158/ep.14.9.1095
 96. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr.* Jan 2003;162(1):22-9. doi:10.1007/s00431-002-1037-2
 97. Cengiz E, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Pediatric diabetes consortium T1D New Onset (NeOn) study: clinical outcomes during the first year following diagnosis. *Pediatr Diabetes.* Jun 2014;15(4):287-93. doi:10.1111/pedi.12068
 98. Cengiz E, Cheng P, Ruedy KJ, et al. Clinical outcomes in youth beyond the first year of type 1 diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) type 1 diabetes new onset (NeOn) study. *Pediatr Diabetes.* Nov 2017;18(7):566-573. doi:10.1111/pedi.12459
 99. Kinmonth AL, Baum JD. Timing of pre-breakfast insulin injection and postprandial metabolic control in diabetic children. *British medical journal.* Mar 1 1980;280(6214):604-6. doi:10.1136/bmj.280.6214.604
 100. Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol.* Mar 2008;2(2):229-35. doi:10.1177/193229680800200209
 101. Burdick J, Chase HP, Slover RH, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* Mar 2004;113(3 Pt 1):e221-4. doi:10.1542/peds.113.3.e221
 102. Clements MA, DeLurgio SA, Williams DD, Habib S, Halpin K, Patton SR. Association of HbA1c to BOLUS Scores Among Youths with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Jun 2016;18(6):351-9. doi:10.1089/dia.2015.0352
 103. Tascini G, Beriali MG, Cerquiglini L, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients.* Jan 22 2018;10(1) doi:10.3390/nu10010109
 104. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care.* Sep 2008;31(9):e65. doi:10.2337/dc08-0977
 105. Kalra S, Hirsch LJ, Frid A, Deeb A, Strauss KW. Pediatric Insulin Injection Technique: A Multi-Country Survey and Clinical Practice Implications. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* Dec 2018;9(6):2291-2302. doi:10.1007/s13300-018-0514-1
 106. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med.* Dec 2007;24(12):1400-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02272.x
 107. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, et al. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. *Diabetes Care.* Sep 2010;33(9):1940-4. doi:10.2337/dc10-0871
 108. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med.* Nov 1998;15(11):965-71. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199811)15:11<965::AID-DIA691>3.0.CO;2-Y

109. Smith CP, Sargent MA, Wilson BP, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child*. Jul 1991;66(7):879-82. doi:10.1136/adc.66.7.879
110. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res*. Dec 1994;26(12):584-7. doi:10.1055/s-2007-1001764
111. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, et al. Self-care autonomy and outcomes of intensive therapy or usual care in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol*. Nov-Dec 2006;31(10):1036-45. doi:10.1093/jpepsy/jjs017
112. Halberg J, Dahl U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. Abstract. *Diabetes*. 1999;48 (Suppl. 1).
113. Cengiz E, Tamborlane WV, Martin-Fredericksen M, Dziura J, Weinzimer SA. Early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes. Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. May 2010;33(5):1009-12. doi:10.2337/dc09-2118
114. Cengiz E, Swan KL, Tamborlane WV, Sherr JL, Martin M, Weinzimer SA. The Alteration of Aspart Insulin Pharmacodynamics When Mixed With Detemir Insulin. *Diabetes Care*. Apr 2012;35(4):690-692. doi:10.2337/Dc11-0732
115. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc*. Sep 2016;91(9):1224-30. doi:10.1016/j.mayocp.2016.06.012
116. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop Doct*. Oct 1996;26(4):159-61. doi:10.1177/004947559602600406
117. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ*. Jul 6 1991;303(6793):26-7. doi:10.1136/bmj.303.6793.26
118. Hanas R, Adolffsson P, Elfving-Akesson K, et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr*. Mar 2002;140(3):315-20.
119. Burdick P, Cooper S, Horner B, Cobry E, McFann K, Chase HP. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Apr 2009;10(2):116-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00449.x
120. Hanas SR, Ludvigsson J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care*. Jul 1994;17(7):716-8. doi:10.2337/diacare.17.7.716
121. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. Sep 1999;22(9):1501-6. doi:10.2337/diacare.22.9.1501
122. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. Dec 1996;19(12):1437-40.
123. Vaag A, Pedersen KD, Lauritzen M, Hildebrandt P, Beck-Nielsen H. Intramuscular versus subcutaneous injection of unmodified insulin: consequences for blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. May 1990;7(4):335-42. doi:10.1111/j.1464-5491.1990.tb01401.x
124. A F. Injection and absorption of insulin. . *PhD Thesis: Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*; . 1992;
125. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care*. Dec 1993;16(12):1592-7. doi:10.2337/diacare.16.12.1592
126. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1205121. doi:10.1155/2018/1205121
127. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab*. Sep 2005;31(4 Pt 2):457-4S24. doi:10.1016/s1262-3636(05)88263-1
128. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care*. Jun 2000;23(6):813-9. doi:10.2337/diacare.23.6.813
129. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. *Clin Drug Invest*. Sep 2014;34(9):673-9. doi:10.1007/s40261-014-0218-x
130. Frid A, Gunnarsson R, Guntner P, Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care*. Jan 1988;11(1):41-5. doi:10.2337/diacare.11.1.41
131. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites—measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. Dec 2014;16(12):867-73. doi:10.1089/dia.2014.0111
132. Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr JL, et al. Faster in and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther*. Jan 2014;16(1):20-5. doi:10.1089/dia.2013.0187
133. Raz I, Bitton G, Feldman D, Alon T, Pflutzner A, Tamborlane WV. Improved Postprandial Glucose Control Using the InsuPad Device in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Injection Site Warming to Improve Glycemic Control. *Journal of diabetes science and technology*. May 2015;9(3):639-43. doi:10.1177/1932296815578881
134. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573275. doi:10.3389/fendo.2020.573275
135. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care*. May 1990;13(5):473-7. doi:10.2337/diacare.13.5.473
136. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Mar 2005;28(3):560-5.
137. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med*. Oct 2005;22(10):1444-5.
138. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care*. Sep-Oct 1984;7(5):479-80. doi:10.2337/diacare.7.5.479
139. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia*. Apr 1994;37(4):377-80. doi:10.1007/BF00408474
140. Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract*. Jun 1992;16(3):209-12. doi:10.1016/0168-8227(92)90119-c
141. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosen Mot Res*. Mar-Jun 2006;23(1-2):37-43. doi:10.1080/08990220600700925
142. Hanas R, Ludvigsson J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. Aug-Sep 1990;10(1):73-83.
143. Hanas SR, Carlsson S, Frid A, Ludvigsson J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care*. Apr 1997;20(4):487-90. doi:10.2337/diacare.20.4.487
144. Engwerda EEC, Tack CJ, de Galan BE. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability of Insulin When Administered by Jet Injection. *Journal of diabetes science and technology*. Sep 2017;11(5):947-952. doi:10.1177/1932296817699638
145. Chiasson JL, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care*. Jul-Aug 1984;7(4):331-7. doi:10.2337/diacare.7.4.331
146. Houtzagers CM, Visser AP, Berntzen PA, Heine RJ, van der Veen EA. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabet Med*. Mar 1988;5(2):135-8. doi:10.1111/j.1464-5491.1988.tb00959.x
147. Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care*. Aug 2011;34(8):1804-8. doi:10.2337/dc11-0182
148. 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
149. 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. *Pediatr Diabetes*. Dec 2008;9(6):590-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x
150. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Oct 2008;9(5):472-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00390.x
 151. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. Jul 2009;32(7):1170-6. doi:10.2337/dc08-1874
 152. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med*. Oct 2003;20(10):863-6. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.01018.x
 153. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr*. Jul 2010;157(1):103-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.034
 154. 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
 155. Heinemann L, Braune K, Carter A, Zayani A, Krämer LA. Insulin Storage: A Critical Reappraisal. *Journal of diabetes science and technology*. Jan 2021;15(1):147-159. doi:10.1177/1932296819900258
 156. Braune K, Kraemer LA, Weinstein J, Zayani A, Heinemann L. Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range. *Diabetes Technol Ther*. May 2019;21(5):238-244. doi:10.1089/dia.2019.0046
 157. Virmani A, Avni TCA. A Case for Expanding Thermochromic Vial Monitor Technology to Insulin and Other Biologics. *Indian Pediatr*. Jan 15 2020;57(1):17-19. doi:10.1007/s13312-020-1696-y
 158. Herr JK, Keith S, Klug R, Pettis RJ. Characterizing normal-use temperature conditions of pumped insulin. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2014;8(4):850-4. doi:10.1177/1932296814532327
 159. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf MI. Thermal stability and storage of human insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;(1) doi:10.1002/14651858.CD015385
 160. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. Jul 2009;32(7):1164-9. doi:10.2337/dc09-0169
 161. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *American Journal of Therapeutics*. 2020;27(1):e71-e78.
 162. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e000801.
 163. Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, et al. Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and mitochondrial function in severely burned children. *Critical Care Medicine*. 2010;38(6)
 164. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:155-177.
 165. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatric Diabetes*. 2017;18(4):290-296.
 166. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1856-1861.
 167. Ersöz H, Ukinc K, Köse M, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *International journal of clinical practice*. 2006;60(4):429-433.
 168. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-1878.
 169. Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetology & Metabolic syndrome*. 2010;2(1):41.
 170. Cohen M LN, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):290-6.
 171. Beran D, Lazo-Porras M, Mba CM, Mbanya JC. A global perspective on the issue of access to insulin. *Diabetologia*. Jan 23 2021;doi:10.1007/s00125-020-05375-2
 172. Beran D, Ewen M, Lipska K, Hirsch IB, Yudkin JS. Availability and Affordability of Essential Medicines: Implications for Global Diabetes Treatment. *Curr Diab Rep*. Jun 16 2018;18(8):48. doi:10.1007/s11892-018-1019-z