



Les listes de sujets sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

Prise en charge de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Angela McGibbon, M.D., Ph.D., FRCPC, FACP, Lenley Adams, M.D., FRCPC, FACP, Karen Ingersoll, inf. aut., EAD,
Tina Kader, M.D., FRCPC, Barna Tugwell, M.D., FRCPC

Le présent chapitre est dédié à la D^{re} Angela McGibbon, qui est décédée d'une maladie soudaine le 11 février 2018. Les soins aux personnes diabétiques lui tenaient énormément à cœur et l'enseignement de l'importance des soins aux patients et de la compassion la passionnait. Son leadership et ses contributions exceptionnelles à la communauté du diabète demeureront inoubliables.

- L'insulinothérapie que vous prescrira votre professionnel de la santé dépendra de vos objectifs, de votre mode de vie, de votre plan de repas, de votre âge et de votre état de santé général. Des facteurs sociaux et financiers peuvent également être pris en compte.
- Il est important que vous appreniez à éviter et à traiter l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). L'équilibre idéal consiste à maintenir la glycémie aussi près que possible des taux cibles tout en évitant l'hypoglycémie.

MESSAGES CLÉS

- L'insulinothérapie basale en bolus (c.-à-d. les injections quotidiennes multiples ou la perfusion sous-cutanée continue d'insuline) constitue le traitement de prise en charge de choix à l'aide d'insuline chez les adultes atteints de diabète de type 1.
- L'insulinothérapie doit être adaptée aux objectifs thérapeutiques, au mode de vie, au régime alimentaire, à l'âge, à l'état de santé général, au niveau de motivation, ainsi qu'à la capacité du sujet à reconnaître l'hypoglycémie et à gérer son diabète.
- Toutes les personnes atteintes de diabète de type 1 doivent être informées du risque d'hypoglycémie et savoir comment la prévenir et la traiter. Des modifications à l'insulinothérapie et une surveillance accrue peuvent s'avérer nécessaires pour éviter l'hypoglycémie nocturne.
- La perfusion sous-cutanée continue d'insuline peut être envisagée si les taux cibles de glycémie ne sont pas atteints à l'aide d'injections quotidiennes multiples optimisées. Une sélection adéquate des candidats, un soutien continu et la participation fréquente de l'équipe de soins sont nécessaires pour assurer l'efficacité de la perfusion sous-cutanée continue d'insuline.
- La surveillance continue du glucose peut être offerte aux personnes qui n'atteignent pas les taux cibles de glycémie. Ces personnes porteront les appareils la plupart du temps pour améliorer la maîtrise de leur glycémie.

MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- L'insulinothérapie est nécessaire pour le traitement du diabète de type 1.
- Il existe une variété d'insulines et de modes d'administration pour contribuer à la prise en charge du diabète de type 1.
- L'insuline peut être injectée au moyen d'un stylo, d'une seringue ou d'une pompe à insuline.
- Votre professionnel de la santé établira certains paramètres avec vous :
 - Le nombre d'injections d'insuline dont vous avez besoin chaque jour
 - Le moment de vos injections d'insuline
 - La dose d'insuline dont vous avez besoin à chaque injection
 - Si et quand une pompe à insuline est appropriée pour vous
 - Les réglages de votre pompe (si ce mode d'administration de l'insuline vous convient).

Introduction

L'insulinothérapie est un traitement pharmacologique qui permet de sauver la vie des personnes atteintes de diabète de type 1. Les préparations d'insuline sont surtout fabriquées à l'aide de la technique de l'ADN recombinant, et leur structure est soit identique à celle de l'insuline humaine, soit modifiée par rapport à l'insuline humaine (analogues de l'insuline), ce qui en modifie la pharmacocinétique. L'insuline humaine et les analogues de l'insuline sont privilégiés et utilisés par la plupart des adultes atteints de diabète de type 1. Les préparations d'insulines animales sont encore accessibles au Canada¹, mais rarement nécessaires. À l'heure actuelle, l'utilisation d'insuline en inhalation n'est pas approuvée au Canada.

Les préparations d'insuline sont classées en fonction de leur durée d'action, puis redéfinies selon leur délai d'action et le moment où leur activité atteint son maximum (voir l'annexe 6. Types d'insuline). Les préparations d'insuline prémélangée ne conviennent pas à la plupart des adultes atteints de diabète de type 1, car des ajustements fréquents sont nécessaires. L'insulinothérapie basale en bolus ou la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI, également appelée « traitement par pompe à insuline ») sont les traitements privilégiés pour l'administration d'insuline basale et en bolus. Il est essentiel d'éviter l'hypoglycémie, quel que soit le traitement.

Atteindre les taux cibles de glycémie tout en évitant l'hypoglycémie peut s'avérer difficile et nécessite des traitements d'insuline personnalisés qui peuvent comprendre des dispositifs d'administration d'insuline spécialisés et une surveillance du glucose souvent instaurés de manière graduelle en commençant par une insulinothérapie basale en bolus, puis, dans certains cas, le passage à la PSCI, avec ou sans capteur. La surveillance continue du glucose (SCG) peut être utilisée avec l'insulinothérapie basale en bolus ou la PSCI. Chez la plupart des personnes atteintes de diabète de type 1, le rôle des antihyperglycémiants injectables ou oraux comme traitement d'appoint (autre que l'insuline) pour la maîtrise de la glycémie est limité. La pharmacothérapie non insulinaire pour la prévention des complications et le traitement des facteurs de risque sont abordés dans d'autres chapitres (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162 et le chapitre Néphropathie chronique et diabète, p. S201). L'hypoglycémie liée à l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 1 est traitée dans le présent chapitre, et l'hypoglycémie en général, dans le chapitre Hypoglycémie, à la page S104.

Insulinothérapie basale en bolus

Les personnes atteintes de diabète de type 1 reçoivent une insulinothérapie immédiatement après le diagnostic. Il faut alors choisir l'insulinothérapie et fournir une formation complète sur le diabète. Habituellement composée d'insuline basale et en bolus, l'insulinothérapie doit être personnalisée selon l'âge, l'état de santé général, les objectifs de traitement, le mode de vie, le régime alimentaire, la perception de l'hypoglycémie, la capacité d'autogestion et l'observance du traitement. Les aspects sociaux et financiers doivent également être pris en compte. Après l'instauration d'une insulinothérapie, certaines personnes vivent une période « lune de miel » au cours de laquelle les besoins en insuline peuvent être moins élevés que prévu. Généralement, cette période ne dure toutefois que quelques semaines ou quelques mois, et les besoins en insuline augmentent et se stabilisent avec le temps.

L'essai DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a montré de façon irréfutable que le traitement intensif du diabète de type 1 retarde de façon significative la survenue des complications microvasculaires et cardiovasculaires (CV), et en ralentit l'évolution^{2,3}. Chez la majorité des adultes atteints de diabète de type 1, la prise en charge la plus efficace repose sur l'insulinothérapie basale en bolus ou la PSCI. Ces traitements visent à reproduire la sécrétion normale d'insuline par le pancréas.

À l'heure actuelle, de nouvelles préparations d'insuline concentrées sont offertes sous forme d'insuline basale et en bolus. Si certaines insulines concentrées présentent parfois les mêmes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que la préparation originale, d'autres ont des propriétés pharmacologiques différentes (voir l'annexe 6. Types d'insuline). Ces insulines font l'objet d'une description détaillée ci-dessous dans les sections sur l'insuline basale et l'insuline en bolus. Il existe également une insuline basale biosimilaire.

Insulinothérapie basale et insulinothérapie basale en bolus

L'insuline basale est une insuline à action prolongée ou intermédiaire qui permet de maîtriser la glycémie à jeun et entre les repas. L'insuline basale est administrée une ou deux fois par jour et comprend des analogues de l'insuline à action prolongée et de l'insuline NPH (neutral protamine Hagedorn) à action intermédiaire. Le délai d'action des insulines, le moment de leur activité maximale et leur durée d'action sont indiqués à l'annexe 6. Types d'insuline. L'insuline détémir est dosée à 100 unités/mL (100 U) [Levemir®]. L'insuline glargine est dosée à 100 unités/mL (100 U) [Lantus®], à 300 unités/mL (300 U) [Toujeo^{MD}] et à 100 unités/mL sous forme de produit biosimilaire (100 U) [Basaglar^{MC}]. L'insuline dégludec est dosée à 100 unités/mL (100 U) et à 200 unités/mL (200 U) [Tresiba®].

Utilisés comme insuline basale chez les patients atteints de diabète de type 1, les analogues à action prolongée de 100 unités d'insuline détémir et d'insuline glargine (associés à un analogue de l'insuline à action rapide au moment des repas) réduisent davantage la glycémie à jeun et l'incidence de l'hypoglycémie⁴⁻⁷ ou de l'hypoglycémie nocturne qu'une ou deux injections d'insuline NPH par jour^{4,6-11}. Étant donné que l'hypoglycémie nocturne peut avoir des conséquences graves, il est très important, d'un point de vue clinique, de la prévenir.

Obtenu à l'aide d'un procédé de fabrication différent, l'insuline glargine biosimilaire présente la même séquence d'acides aminés que l'insuline glargine. Il a été établi que l'insuline glargine biosimilaire entraîne des résultats semblables sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez les adultes atteints de diabète de type 1 qui reçoivent de l'insuline glargine à 100 unités ou dont le traitement d'insuline glargine à 100 unités est remplacé¹².

L'insuline glargine à 300 unités est une insuline basale concentrée qui semble être libérée de manière constante, graduelle et prolongée à partir des tissus sous-cutanés et avoir une durée d'action plus longue (plus de 30 heures) que l'insuline glargine à 100 unités^{13,14}. Une comparaison entre l'insuline glargine à 300 unités et l'insuline glargine à 100 unités chez les adultes atteints de diabète de type 1 a révélé qu'elles entraînent des variations semblables du taux d'HbA_{1c}

et un risque d'hypoglycémie semblable ou moindre^{13,15}. L'hypoglycémie nocturne grave ou confirmée s'est révélée beaucoup moins fréquente dans le cadre d'une étude¹⁶, mais pas lors d'études plus courtes¹⁵. L'insuline glargine à 300 unités peut nécessiter une dose plus élevée que l'insuline glargine à 100 unités et entraîner une prise de poids moins importante^{15,17}.

L'insuline dégludec est une insuline basale à longue durée d'action (42 heures)^{14,18,19} qui doit être administrée sous forme d'injection unique quotidienne et qui procure un effet antihyperglycémiant régulier et constant et peu de variations quotidiennes^{18,19}. Ce type d'insuline procure une maîtrise de la glycémie semblable que les insulines glargine²¹⁻²³ et détémir^{24,25}, mais entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie nocturne²⁰ et nécessite une dose totale et sous forme basale moins élevée que ces dernières. La durée d'action prolongée de l'insuline dégludec offre de la souplesse quant au moment de l'administration, sans compromettre le contrôle métabolique ou l'innocuité²⁶. Les deux formulations d'insuline dégludec (100 unités et 200 unités) ont des effets antihyperglycémiant et une demi-vie semblables¹⁴.

Insulinothérapie en bolus et insulinothérapie basale en bolus

L'insuline en bolus désigne l'insuline à action rapide ou à courte durée d'action administrée pour maîtriser l'augmentation de la glycémie pendant les repas et corriger l'hyperglycémie. La dose de l'injection prandiale est déterminée selon l'apport en glucides et le rapport glucides-insuline à chaque repas, les séances d'exercice prévues, le temps écoulé depuis la dernière dose d'insuline et la glycémie. Les insulines en bolus comprennent des analogues de l'insuline à action rapide (insuline aspartate, insuline aspartate à action plus rapide, insuline glargine, insuline lispro) et de l'insuline à courte durée d'action (insuline régulière).

Les injections préprandiales d'analogues de l'insuline à action rapide réduisent la glycémie postprandiale et améliorent la maîtrise de la glycémie en général²⁷⁻³⁰. Les insulines aspartate, glulisine et lispro doivent être administrées au cours des 15 minutes précédant le début du repas et l'insuline régulière à courte durée d'action, de 30 à 45 minutes avant le début du repas. L'insuline aspartate à action plus rapide doit être administrée au début du repas ou, au besoin, jusqu'à 20 minutes après le début du repas³¹. Au besoin, les insulines aspartate, glulisine et lispro peuvent être administrées au cours des 15 minutes suivant le début du repas, mais les injections préprandiales sont plus efficaces pour maîtriser l'hyperglycémie postprandiale.

Les insulines aspartate et lispro ont été associées à une incidence moins élevée d'hypoglycémie nocturne, à un taux d'HbA_{1c} légèrement moins élevé, à une meilleure glycémie postprandiale^{30,32} et à une meilleure qualité de vie³³ que l'insuline à courte durée d'action. Il a été montré que l'insuline glulisine est équivalente à l'insuline lispro pour la maîtrise de la glycémie et qu'elle est plus efficace pour réduire le taux d'HbA_{1c} quand elle est administrée avant les repas^{27,34}. L'insuline aspartate à action plus rapide agit plus rapidement que l'insuline aspartate (voir l'annexe 6. Types d'insuline). Chez les personnes atteintes de diabète de type 1 l'insuline aspartate s'est avérée non inférieure sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} et supérieure sur le plan de la maîtrise de la glycémie postprandiale par rapport à l'insuline aspartate³¹.

Hypoglycémie et insulinothérapie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus couramment associé à l'insulinothérapie chez les personnes atteintes de diabète de type 1 (pour les définitions, voir le chapitre Hypoglycémie, p. S104). Au cours de l'essai DCCT, 35 % des participants recevant le traitement classique et 65 % de ceux recevant le traitement énergique ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie grave^{2,35,36}. Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques a révélé que l'incidence médiane de l'hypoglycémie grave était de 4,6 et 7,9 épisodes pour 100 années-patients chez les patients atteints de diabète de type 1 recevant le traitement classique et le traitement énergique, respectivement³⁷. En éduquant convenablement les patients sur l'autogestion de la maladie, en fixant des objectifs

glycémiques appropriés, en insistant sur l'autosurveillance de la glycémie et en offrant du soutien on pourrait réduire l'incidence de l'hypoglycémie au cours d'un traitement énergétique par rapport à l'incidence observée lors de l'essai DCCT³⁸⁻⁴¹, en particulier avec les formulations modernes d'insuline.

La fréquence des cas d'hypoglycémie était moindre avec les analogues de l'insuline à action rapide qu'avec l'insuline régulière^{8,42-44}, bien qu'il n'y ait pas de différences en ce qui a trait à l'importance et à l'évolution temporelle des réponses physiologiques et symptomatiques et de celles des hormones de la contre-régulation dans les cas d'hypoglycémie provoquée par l'insuline humaine régulière et celle provoquée par les analogues de l'insuline à action rapide^{45,46}.

Les analogues de l'insuline à action prolongée réduisent l'incidence de l'hypoglycémie et de l'hypoglycémie nocturne par rapport à l'insuline basale à action intermédiaire^{10,47-51}. Des facteurs liés au mode de vie et des changements par rapport aux comportements d'autogestion habituels (p. ex., manger moins, prendre davantage d'insuline, faire davantage d'activité physique) sont à l'origine de 85 % des hypoglycémies^{52,53}. L'ajout de collations au moment du coucher peut contribuer à prévenir l'hypoglycémie nocturne chez les personnes qui prennent de l'insuline NPH en guise d'insuline basale ou qui présentent un risque élevé d'hypoglycémie grave (peu importe le type d'insuline), en particulier lorsque la glycémie au moment du coucher est inférieure à 7,0 mmol/L^{54,55}.

Il est essentiel de connaître les effets immédiats de l'exercice. La glycémie baisse pendant et après un exercice d'intensité faible ou modérée, ce qui accroît le risque d'hypoglycémie. Il est possible de contrer ces effets sur la glycémie en modifiant l'alimentation, la dose d'insuline, le type d'activité physique et le moment où l'activité est pratiquée. Par contre, la glycémie augmente pendant et immédiatement après un exercice intense, mais une hypoglycémie peut survenir au cours des heures qui suivent. Il est donc important de mesurer la glycémie avant, pendant et après un exercice intense afin d'en connaître les effets et de gérer adéquatement les séances d'activité physique. Il faut éviter de faire de l'exercice en cas de cétose, car une détérioration métabolique pourrait survenir⁵⁶ (voir le chapitre Activité physique et diabète, p. S54).

La prévention et le traitement de l'hypoglycémie sont présentés en détail dans le chapitre Hypoglycémie, à la page S104. Toutefois, il s'agit du facteur limitant dans la plupart des stratégies de traitement du diabète de type 1. Une plus grande éducation, la surveillance de la glycémie, la modification des insulines et des routines d'insuline et l'utilisation de nouvelles technologies associées au diabète pourraient s'avérer nécessaires^{57,58}. Un programme d'éducation destiné aux personnes ayant une perception inadéquate de l'hypoglycémie et au cours duquel les participants ont été répartis au hasard pour recevoir une PSCI ou une insulinothérapie basale en bolus et assurer une autosurveillance de la glycémie ou porter un dispositif de SSCG en temps réel a révélé que la perception de l'hypoglycémie grave et de l'hypoglycémie s'est améliorée de façon semblable, peu importe le mode d'administration de l'insuline ou de surveillance de la glycémie utilisé, bien que la satisfaction à l'égard du traitement était plus élevée dans le groupe ayant reçu une PSCI que dans le groupe ayant reçu une insulinothérapie basale en bolus⁵⁹.

Traitement sous forme de perfusion sous-cutanée continue d'insuline

La PSCI, ou la pompe à insuline, est un mode d'administration intensive d'insuline sûr et efficace chez les patients atteints de diabète de type 1. La PSCI et l'insulinothérapie basale en bolus sont considérées comme la norme de soins chez les adultes atteints de diabète de type 1. Bien que de nombreuses personnes atteintes de diabète de type 1 reçoivent une PSCI en raison de préférences personnelles, il existe certaines indications médicales pour ce traitement. La PSCI peut notamment être envisagée pour les diabétiques de type 1 qui n'atteignent pas les cibles glycémiques

malgré une insulinothérapie basale en bolus optimisée ainsi que dans les cas suivants : importantes variations de la glycémie, hypoglycémies graves fréquentes ou non-perception de l'hypoglycémie, important « phénomène de l'aube » avec augmentation de la glycémie tôt le matin, besoins très faibles en insuline, maîtrise glycémique adéquate, mais satisfaction sous-optimale à l'égard du traitement, qualité de vie ou femmes qui envisagent de devenir enceintes⁶⁰⁻⁶³.

Il est important de prescrire le traitement à l'aide d'une pompe à insuline aux personnes appropriées. Les candidats appropriés doivent avoir de la motivation, recevoir une insulinothérapie basale en bolus optimisée à l'heure actuelle, avoir la volonté de surveiller fréquemment leur glycémie, comprendre la gestion des congés de maladie et se présenter à des visites de suivi à la demande de l'équipe de soins^{62,63}. L'équipe de soins doit idéalement être multidisciplinaire et comprendre un éducateur en diabète et un médecin ou une infirmière praticienne ayant un intérêt particulier pour les traitements sous forme de PSCI et de l'expertise dans ce domaine. L'équipe de soins doit assurer une préparation, une instauration et un suivi complets, autant d'aspects qui sont essentiels à la réussite du traitement sous forme de PSCI. L'équipe de soins doit réévaluer régulièrement si le traitement continu à l'aide d'une pompe est approprié pour la personne⁶².

Les analogues de l'insuline à action rapide ont remplacé l'insuline à courte durée d'action en guise de traitement sous forme de PSCI pour plusieurs raisons, notamment pour leur innocuité et leur efficacité éprouvées, ainsi que pour leur action plus physiologique et rapide⁶⁴. Bien qu'elle ne soit pas recommandée au Canada, l'utilisation de l'insuline Humulin R[®] est encore indiquée sous forme de PSCI, tandis que l'insuline Novolin Toronto[®] ne l'est pas. Les trois analogues de l'insuline rapide dont l'indication est approuvée pour une PSCI sont les insulines lispro, aspartate et glulisine. L'utilisation de l'insuline aspartate à action plus rapide en PSCI n'est pas encore approuvée au Canada. Chez les utilisateurs d'une PSCI, il a été montré que l'insuline lispro entraîne une réduction du taux d'HbA_{1c} similaire⁶⁵ ou supérieure^{66,67} à l'insuline à courte durée d'action ainsi qu'une diminution de l'hyperglycémie postprandiale en général^{66,67}, sans augmentation de l'hypoglycémie^{66,67}. L'insuline aspartate exerce un effet semblable à l'insuline à courte durée d'action ou à l'insuline lispro sur le taux d'HbA_{1c} et sur le risque d'hypoglycémie⁶⁵. L'insuline glulisine exerce un effet semblable à l'insuline aspartate^{68,69} et à l'insuline lispro⁶⁸ sur le taux d'HbA_{1c}; toutefois, l'incidence de l'hyperglycémie symptomatique s'est avérée plus élevée avec l'utilisation d'insuline glulisine dans le cadre d'un essai croisé⁶⁸.

Les données cliniques sur le taux d'occlusion du cathéter parmi les utilisateurs des trois insulines à action rapide n'indiquent pas de différences notables^{68,69}. Des études *in vitro* ont révélé certaines différences sur le plan de la stabilité du produit et de l'occlusion du cathéter⁶⁴. Selon son indication, l'insuline glulisine doit être changée au moins toutes les 48 heures dans la sonde à perfusion et le réservoir; les insulines aspartate et lispro doivent être changées selon les recommandations du fabricant de la pompe.

Bienfaits du traitement sous forme de PSCI relativement au taux d'HbA_{1c}

Le traitement sous forme de PSCI a grandement évolué depuis son arrivée sur le marché. De nombreuses études sur la PSCI ont été limitées en raison du petit nombre de participants, de leur courte durée ou de l'incapacité à assurer adéquatement l'insu des participants. L'interprétation des méta-analyses est difficile, car certaines comprenaient des études utilisant de l'insuline à courte durée d'action dans le groupe recevant une PSCI^{70,71} et d'autres utilisant uniquement une insulinothérapie basale en bolus à l'aide d'insuline NPH en guise de comparateur⁷². Les méta-analyses les plus pertinentes comprenaient des études utilisant des analogues de l'insuline à action rapide dans les groupes recevant une PSCI et une insulinothérapie basale en bolus à l'aide d'insuline NPH ou glargine en guise de comparateurs⁷³⁻⁷⁵. Aucune étude utilisant d'autres analogues de l'insuline basale n'a été repérée. Il a été montré que l'utilisation d'une PSCI réduit le taux d'HbA_{1c} de 0,19 % à 0,3 % chez les adultes^{73,75} ou chez les participants dont l'âge moyen est supérieur à 10 ans⁷⁴. Lors d'une étude d'observation sur les résultats

réels de l'utilisation d'un traitement sous forme de PSCI, les participants présentant des taux d'HbA_{1c} supérieurs à 9,0 % avant le traitement ont présenté la plus grande amélioration du taux d'HbA_{1c} après l'instauration de la PSCI; les personnes présentant des taux d'HbA_{1c} de 7 % ou moins avant l'instauration de la PSCI avaient tendance à rester dans le même intervalle de valeurs en suivant le traitement; et dans tous les groupes, les taux d'HbA_{1c} ont augmenté lentement au fil du temps tout en restant sous les valeurs observées avant le traitement⁷⁶.

L'ajout des systèmes de surveillance continue du glucose (SSCG) et des pompes à capteur permettant l'utilisation d'une PSCI avec un système de SSCG représente une avancée importante. Chez les diabétiques de type 1 dont la maîtrise de la glycémie est sous-optimale à l'aide d'une insulinothérapie basale en bolus et de l'autosurveillance de la glycémie, l'introduction simultanée de la PSCI et du SSCG procure des bienfaits supérieurs à l'insulinothérapie basale en bolus avec autosurveillance de la glycémie sur le plan du taux d'HbA_{1c}. Dans le cadre de deux études d'envergure, des participants dont la glycémie était maîtrisée de façon sous-optimale à l'aide d'une insulinothérapie basale en bolus ont été répartis au hasard pour poursuivre ce traitement ou commencer l'utilisation d'une pompe à capteur. Une étude de petite envergure menée auprès d'adultes a révélé une variation moyenne du taux d'HbA_{1c} de -1,21 % dans le groupe utilisant la pompe à capteur⁷⁷, sans augmentation de l'hypoglycémie. À l'issue d'une étude de plus grande envergure menée auprès d'enfants et d'adultes, la variation moyenne du taux d'HbA_{1c} était de -0,6 % dans le groupe utilisant la pompe à capteur, chez tous les participants et chez les adultes en particulier⁷⁸, sans augmentation de l'hypoglycémie. La durée d'utilisation du capteur a été associée à la baisse la plus marquée du taux d'HbA_{1c} pendant l'une des études⁷⁸, mais pas pendant l'autre⁷⁷.

La fonction de suspension en cas de faible glycémie, qui interrompt l'administration d'insuline pendant une période de temps établie si un seuil très bas de glycémie est détecté par le système de SSCG, représente une amélioration supplémentaire de la technologie de PSCI à capteur. À ce jour, seulement deux études d'envergure ont été publiées au sujet de cette technologie^{79,80}. Ces études portaient principalement sur les bienfaits associés à l'hypoglycémie plutôt que sur la variation du taux d'HbA_{1c}, et aucune conclusion ne peut être tirée au sujet des bienfaits de la fonction de suspension en cas de faible glycémie d'une pompe à capteur relativement au taux d'HbA_{1c}.

PSCI et hypoglycémie

Les bienfaits de la PSCI relativement à l'hypoglycémie sont difficiles à évaluer puisque de nombreuses études étaient de courte durée, limitées en raison du petit nombre de participants et présentaient des taux d'hypoglycémie grave généralement peu élevés. Selon des méta-analyses portant uniquement sur des analogues de l'insuline à action rapide dans les groupes recevant une PSCI⁷³⁻⁷⁵, l'incidence de l'hypoglycémie grave ne s'est pas avérée bien différente entre les utilisateurs de la PSCI et ceux de l'insulinothérapie basale en bolus. Toutefois, dans le cadre d'une méta-analyse d'études menées auprès de participants présentant un taux initial élevé d'hypoglycémie grave (plus de 10 épisodes par 100 années-patients pendant une insulinothérapie basale en bolus), l'utilisation de la PSCI a été associée à une réduction de l'hypoglycémie grave⁸¹ par rapport à l'insulinothérapie basale en bolus au moyen d'insulines basales non analogues moins récentes.

L'hypoglycémie non grave n'a pas été définie de façon unanime ni rapportée. Toutefois, dans l'ensemble, la PSCI ne semble pas réduire la fréquence de l'hypoglycémie non grave. Aucune différence n'a été observée entre la PSCI et l'insulinothérapie basale en bolus sur le plan de l'hypoglycémie nocturne⁷⁵. Aucune conclusion pertinente n'a pu être tirée au sujet de l'hypoglycémie non grave à l'issue de deux méta-analyses^{73,74}. Dans le cadre d'une méta-analyse, il a été établi que l'hypoglycémie mineure, calculée comme étant le nombre moyen d'épisodes légers par patient et par semaine, n'était pas beaucoup moins fréquente chez les utilisateurs d'une PSCI, selon des études croisées menées auprès d'adolescents et d'adultes⁷⁵.

L'introduction de la PSCI avec SSCG (pompe à capteur) a systématiquement entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} sans augmentation du taux d'hypoglycémie^{77,78}. Le temps passé en situation d'hypoglycémie et d'hypoglycémie grave ne s'est pas avéré systématiquement différent^{77,78}, mais la crainte de l'hypoglycémie s'est atténuée davantage chez les adultes répartis au hasard dans le groupe recevant la pompe à capteur que chez ceux répartis au hasard dans le groupe poursuivant l'insulinothérapie basale en bolus⁸².

Une étude contrôlée avec répartition aléatoire d'envergure comparant l'utilisation d'une pompe à capteur avec et sans la fonction de suspension en cas de faible glycémie a été réalisée⁸⁰. Les participants étaient répartis au hasard s'ils avaient présenté des épisodes d'hypoglycémie nocturne et une observance élevée relativement à l'utilisation d'un capteur au cours de la phase préliminaire. L'utilisation d'une pompe à capteur avec fonction de suspension en cas de faible glycémie a entraîné une réduction du nombre d'épisodes d'hypoglycémie nocturne, sans augmentation du taux d'HbA_{1c} ou du nombre de cas d'acidocétose⁸⁰. Dans le cadre d'une autre étude menée auprès d'adultes et d'enfants qui ne perçoivent pas l'hypoglycémie, il a été montré que l'utilisation d'une pompe à capteur avec fonction de suspension en cas de faible glycémie réduit davantage le taux d'hypoglycémie modérée et grave⁷⁹ que l'utilisation d'une PSCI avec autosurveillance de la glycémie, bien que ce résultat soit devenu moins significatif après l'exclusion des cas particuliers. Dans l'ensemble, l'utilisation d'une pompe à capteur avec fonction de suspension en cas de faible glycémie semble prometteuse pour remédier à l'hypoglycémie nocturne et à la non-perception de l'hypoglycémie, mais davantage d'études sont nécessaires.

PSCI et qualité de vie

Plusieurs études ont montré une amélioration de la qualité de vie (QV) ou de la satisfaction à l'égard du traitement (ST) avec la PSCI, que ce soit en raison de l'amélioration de la maîtrise de la glycémie, de la souplesse relativement à l'administration de l'insuline ou de la sélection ou la motivation du patient. Les diverses études ont fait appel à différents outils de mesure ou à des traitements d'insuline moins récents⁷⁰. Comparativement à l'insulinothérapie basale en bolus avec autosurveillance de la glycémie, la PSCI avec autosurveillance de la glycémie a été associée à une amélioration de la QV liée au diabète⁷³ et de la ST⁷⁰. Comparativement à l'insulinothérapie basale en bolus avec autosurveillance de la glycémie, la PSCI avec SSCG (pompe avec capteur) a été associée à une amélioration de la QV liée à la santé et au diabète⁸², de la détresse liée au diabète⁷⁷, de la ST^{77,82}, de la fréquence perçue des épisodes d'hyperglycémie⁷⁷, de la crainte de souffrir d'hypoglycémie⁸² et de l'état de santé général et des relations sociales⁷⁷. Comparativement à la PSCI avec autosurveillance de la glycémie, la pompe à capteur a été associée à une amélioration de la ST^{83,84}, à une diminution de la fréquence perçue des épisodes d'hypoglycémie⁸³, à une diminution des inquiétudes concernant l'hypoglycémie⁸³ et à une amélioration de l'aspect pratique et de la souplesse du traitement⁸⁴.

Les données sur les complications à long terme liées au diabète, les effets indésirables, le coût et la mortalité chez les utilisateurs d'une PSCI sont limitées⁷⁰. Une étude d'observation portant sur un vaste registre national suédois du diabète a révélé une mortalité cardiovasculaire (CV) plus faible chez les utilisateurs d'une PSCI que chez les utilisateurs d'une insulinothérapie basale en bolus⁸⁵.

Surveillance continue du glucose

Les adultes atteints de diabète de type 1 qui utilisent le SSCG en tirent des bienfaits relativement au taux d'HbA_{1c}, comparativement à l'autosurveillance de la glycémie, peu importe le taux initial d'HbA_{1c}, le type d'insulinothérapie énergétique utilisé ou le mode d'administration de cette dernière. Le SSCG peut être effectué à l'insu (SSCG « professionnel »), de façon à ce que les résultats ne soient pas immédiatement visibles pour la personne diabétique ou, plus couramment, en « temps réel », afin que la personne diabétique puisse consulter les résultats immédiatement et

prendre des mesures au besoin. La présente discussion traite des études portant sur le SSCG en « temps réel ». Les recommandations et les résultats présentés ici concordent avec les lignes directrices sur la pratique clinique de la Société d'endocrinologie à ce sujet, qui recommandent l'utilisation de SSCG en temps réel pour les adultes dont le taux d'HbA_{1c} se situe au-dessus du taux cible ou dont la glycémie est bien maîtrisée (taux cible d'HbA_{1c} atteint), dans la mesure où les dispositifs sont portés presque chaque jour⁶³.

Chez les personnes diabétiques dont le taux initial d'HbA_{1c} est supérieur à 7,0 %, l'utilisation du SSCG par rapport à l'autosurveillance de la glycémie entraîne une réduction du taux d'HbA_{1c} d'environ 0,4 à 0,6 %. Cette modification du taux d'HbA_{1c} a été mise en évidence chez les adultes recevant une PSCI⁸⁶, les adultes et les enfants recevant une insulinothérapie basale en bolus ou une PSCI⁸⁷, les adultes et les enfants recevant une PSCI^{88,89} et les adultes recevant une insulinothérapie basale en bolus^{90,91}. En revanche, deux études menées chez des adultes et des enfants recevant une PSCI n'ont révélé aucune différence quant aux taux d'HbA_{1c} entre les utilisateurs du SSCG et de la PSCI^{92,93}, à l'exception de ceux qui portaient le capteur au moins 70 % du temps pendant l'une des études⁹². Même lorsque le taux initial d'HbA_{1c} était inférieur à 7,0 % chez les adultes et les enfants recevant une insulinothérapie basale en bolus ou la PSCI, les bienfaits du SSCG relativement au taux d'HbA_{1c} étaient de -0,27 à -0,34 %^{94,95}. Des méta-analyses d'études réalisées sans égard au taux initial d'HbA_{1c} ont permis d'estimer que la variation générale du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales entre les groupes était d'environ -0,2 à -0,3 % en faveur du SSCG^{73,96,97}, et que les bienfaits quant au taux d'HbA_{1c} chez les adultes en particulier, étaient de -0,38 %⁷³. Les bienfaits les plus importants relativement au taux d'HbA_{1c} ont été établis avec la plus longue durée d'utilisation du capteur^{97,73} et le taux initial d'HbA_{1c} le plus élevé⁹⁷.

Les bienfaits du SSCG relativement au taux d'HbA_{1c} ne semblent pas être associés à une hypoglycémie excessive. Le temps passé en hypoglycémie s'est avéré plus court dans le groupe bénéficiant d'un SSCG^{88,90,93,95} ou n'était pas nettement différent entre les groupes^{86,92,94}. L'hypoglycémie grave a été peu fréquente lors de ces études, et une étude a révélé une augmentation de l'hypoglycémie grave avec le SSCG⁹³, mais ce résultat ne concorde pas avec ceux des autres études. Les personnes atteintes de diabète de type 1 dont le taux d'HbA_{1c} est inférieur à 7,0 % peuvent utiliser le SSCG pour maintenir le taux cible d'HbA_{1c} en évitant d'autres épisodes d'hypoglycémie. Une étude menée auprès de patients dont le taux d'HbA_{1c} était inférieur à 7,5 % (taux moyen d'HbA_{1c} de 6,9 % au moment de la répartition aléatoire) a révélé que la durée de l'hypoglycémie attribuable à une diminution du taux d'HbA_{1c} était plus courte dans le groupe bénéficiant d'un SSCG que dans le groupe assurant une autosurveillance de la glycémie⁹⁵. Dans le cadre d'une autre étude menée auprès de sujets dont le taux d'HbA_{1c} était inférieur à 7 % (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 6,4 à 6,5 %), la durée de l'hypoglycémie n'a pas été réduite de façon notable, mais les paramètres combinant le taux d'HbA_{1c} et l'hypoglycémie favorisaient le groupe bénéficiant d'un SSCG, notamment la diminution du taux d'HbA_{1c} sans augmentation substantielle de l'hypoglycémie et la réduction de l'hypoglycémie sans aggravation de 0,3 % ou plus du taux d'HbA_{1c}⁹⁴. L'introduction du SSCG avec un traitement de PSCI (pompe à capteur) entraîne des bienfaits relatifs au taux d'HbA_{1c} plus importants que le maintien d'une insulinothérapie basale en bolus avec une autosurveillance de la glycémie, sans augmentation de l'hypoglycémie^{73,77,78,96}.

Une étude menée auprès de participants présentant une observance élevée lors de l'utilisation de capteurs a permis d'établir que le SSCG diminue les épisodes d'hypoglycémie grave et augmente le temps passé à une glycémie normale chez les adultes qui n'ont pas une perception adéquate de l'hypoglycémie⁹⁸. En revanche, dans le cadre d'une autre étude portant sur un programme d'éducation normalisé, la perception de l'hypoglycémie et de l'hypoglycémie grave s'est améliorée pour atteindre un degré semblable chez les participants répartis au hasard dans le groupe bénéficiant d'un SSCG et dans le groupe assurant une autosurveillance de la glycémie, mais l'observance associée à l'utilisation de capteurs n'était pas élevée⁵⁹. Par conséquent, cette technologie est

prometteuse pour ce groupe de patients, mais davantage d'études sont nécessaires.

Traitement d'appoint pour la maîtrise de la glycémie

Au fur et à mesure que l'incidence de l'obésité et de l'embonpoint augmente au sein de la population, notamment chez les diabétiques de type 1, l'intérêt est croissant à l'égard d'une utilisation potentielle d'antihyperglycémiant non insuliniqes qui améliorent la sensibilité à l'insuline ou agissent indépendamment de l'insuline, ou qui pourraient entraîner une réduction supplémentaire de la glycémie sans augmenter le risque d'hypoglycémie^{99,100}. À la lumière de plusieurs études, l'utilisation de la metformine chez des patients atteints de diabète de type 1 diminue les besoins en insuline et peut entraîner une perte de poids modeste¹⁰¹ sans augmentation de l'hypoglycémie. Dans un contexte d'étude clinique, la metformine n'améliore pas le taux d'HbA_{1c}, la glycémie à jeun ou les taux de triglycérides¹⁰¹, et les changements ne persistent pas à long terme¹⁰².

Plusieurs études de petite envergure portant sur l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 chez les diabétiques de type 1 ont révélé une réduction de la glycémie¹⁰³ et du taux d'HbA_{1c} moyens^{104,105}. Une augmentation des cas d'acidocétose diabétique, ayant pu toucher une proportion allant jusqu'à 6 % des participants, a également été observée au cours d'une étude de 18 semaines¹⁰⁵. L'acidocétose diabétique pourrait avoir découlé d'autres facteurs, et plusieurs participants présentaient une glycémie inférieure à 13,9 mmol/L¹⁰⁶. Une réduction du taux d'HbA_{1c} et un risque accru de cétose ont été observés lorsqu'on ajoute cette classe de médicaments à l'insuline et à la liraglutide¹⁰⁷. Bien que les données préliminaires laissent entrevoir des résultats positifs concernant l'utilisation de cette classe de médicaments chez les patients atteints de diabète de type 1, une meilleure compréhension du risque d'acidocétose diabétique euglycémique est nécessaire^{99,100,108} et les inhibiteurs du SGLT-2 ne sont pas indiqués pour le traitement du diabète de type 1 (voir le chapitre Urgences hyperglycémiques chez l'adulte, p. S109).

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont fait l'objet d'études à titre de traitement d'appoint à l'insuline chez les personnes atteintes de diabète de type 1¹⁰⁹⁻¹¹¹. L'ajout de liraglutide a entraîné une réduction de la dose d'insuline et une perte de poids^{110,111} sans avoir d'effets considérables sur le risque d'hypoglycémie ou la réduction du taux d'HbA_{1c} chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ayant un poids normal¹¹² ou faisant de l'embonpoint¹¹³. Le liraglutide administré à raison de 1,8 mg peut être associé à l'hyperglycémie et à la cétose dans certaines études^{110,111}, alors que dans d'autres, non¹⁰⁹. À l'heure actuelle, il n'existe aucune indication concernant l'utilisation du liraglutide chez les patients atteints de diabète de type 1. Les études portant sur d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients atteints de diabète de type 1 sont limitées¹⁰⁹.

RECOMMANDATIONS

- Chez les adultes atteints de diabète de type 1, l'insulinothérapie basale en bolus ou la PSCI doit faire partie intégrante d'une prise en charge énergétique du diabète en vue d'atteindre les cibles de glycémie [catégorie A, niveau 1A²].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 1 recevant une insulinothérapie basale en bolus ou une PSCI, les analogues de l'insuline à action rapide doivent être utilisés plutôt que l'insuline régulière pour améliorer le taux d'HbA_{1c}, réduire au minimum le risque d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2^{30,32} pour l'insulinothérapie basale en bolus; catégorie B, niveau 2^{66,67} pour l'insuline lispro dans une PSCI; catégorie B, niveau 2⁶⁵ pour l'insuline aspartate dans une PSCI; catégorie D, consensus, pour l'insuline glulisine dans une PSCI] et atteindre les taux cibles de glycémie postprandiale [catégorie B, niveau 2³² pour l'insulinothérapie basale en bolus; catégorie B, niveau 2⁶⁶ pour la PSCI].
- Adultes atteints de diabète de type 1 recevant une insulinothérapie basale en bolus :
 - Un analogue de l'insuline à longue durée d'action peut être utilisé en remplacement de l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie [catégorie B, niveau 2 pour l'insuline détémir^{7,50}; catégorie B, niveau 2 pour l'insuline glargine 100 unités^{4,5,51}; catégorie D, consensus pour l'insuline dégludec et glargine 300 unités], y compris l'hypoglycémie nocturne [catégorie B, niveau 2⁷ pour l'insuline détémir; catégorie B, niveau 2⁴ pour l'insuline glargine 100 unités; catégorie D, consensus pour l'insuline dégludec et glargine 300 unités].
 - L'insuline dégludec peut être utilisée en remplacement de l'insuline détémir ou glargine 100 unités pour réduire l'hypoglycémie nocturne [catégorie B, niveau 2²⁴, comparativement à l'insuline détémir; catégorie C, niveau 3²⁰, comparativement à l'insuline glargine 100 unités].
- Toutes les personnes atteintes de diabète de type 1 et leurs proches doivent être informés du risque d'hypoglycémie et savoir comment la prévenir. Il faut cerner les facteurs de risque d'hypoglycémie grave et prendre les mesures nécessaires [catégorie D, consensus].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 1 qui ne perçoivent pas l'hypoglycémie, les stratégies non pharmacologiques suivantes peuvent être déployées pour réduire le risque d'hypoglycémie :
 - Un programme d'éducation normalisé visant un évitement rigoureux de l'hypoglycémie tout en maintenant une maîtrise générale de la glycémie [catégorie A, niveau 1A⁵⁹].
 - Augmentation de la fréquence de l'autosurveillance de la glycémie, notamment pendant la nuit [catégorie D, consensus].
 - SSCG avec observance élevée relativement à l'utilisation d'un capteur chez les personnes recevant une PSCI [catégorie C, niveau 3⁹⁸].
 - Taux cibles de glycémie moins rigoureux et prévention de l'hypoglycémie pour une période pouvant atteindre trois mois [catégorie C, niveau 3^{15,16}].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 1 recevant une insulinothérapie basale en bolus qui n'atteignent pas les taux cibles de glycémie, une PSCI avec ou sans SSCG peut être utilisée pour améliorer le taux d'HbA_{1c} [catégorie B, niveau 2^{77,78} avec SSCG; catégorie B, niveau 2⁷³⁻⁷⁵ sans SSCG].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 1,
 - une PSCI peut être utilisée en remplacement d'une insulinothérapie basale en bolus pour améliorer la satisfaction à l'égard du traitement [catégorie C, niveau 3⁷⁰].
 - Une PSCI avec SSCG peut être utilisée en remplacement d'une insulinothérapie basale en bolus ou d'une PSCI avec autosurveillance de la glycémie pour améliorer la qualité de vie, la satisfaction à l'égard du traitement ou d'autres résultats relatifs à la santé et à la qualité de vie [catégorie B, niveau 2^{77,84}].
- Les adultes atteints de diabète de type 1 recevant une PSCI doivent être évalués régulièrement pour déterminer s'il est approprié de poursuivre la PSCI [catégorie D, consensus].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 1 dont le taux d'HbA_{1c} est égal ou supérieur à la cible, peu importe le mode d'administration d'insuline utilisé, on peut recourir au SSCG avec une observance élevée relativement à l'utilisation d'un capteur pour améliorer ou maintenir le taux d'HbA_{1c} [catégorie B, niveau 2⁹⁷] sans augmenter l'hypoglycémie [catégorie C, niveau 3⁹⁷].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 1 présentant des épisodes d'hypoglycémie nocturne et utilisant une PSCI avec SSCG, on peut opter pour une pompe à capteur avec fonction de suspension en cas de faible glycémie plutôt que pour une simple pompe à capteur afin de réduire l'hypoglycémie nocturne [catégorie B, niveau 2⁸⁰].

Abréviations :

HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée; SSCG, système de surveillance continue du glucose; PSCI, perfusion sous-cutanée continue d'insuline; QV, qualité de vie; ST, satisfaction à l'égard du traitement.

Autres lignes directrices pertinentes

Cibles pour la maîtrise glycémique, p. S42
 Surveillance de la maîtrise glycémique, p. S47
 Activité physique et diabète, p. S54
 Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, p. S88
 Hypoglycémie, p. S104
 Prise en charge du diabète en milieu hospitalier, p. S115
 Prise en charge des syndromes coronariens aigus, p. S190
 Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234
 Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247
 Diabète et grossesse, p. S255
 Le diabète chez les personnes âgées, p. S283

Annexe pertinente

Annexe 6. Types d'insuline

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

Le Dr Adams déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Novo Nordisk, Sanofi, Merck, AstraZeneca, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Janssen, et Valeant, sans lien avec les travaux présentés ici. La Dr^e Kader déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Merck, Janssen, Medtronic et Hoffman-La Roche, sans lien avec les travaux présentés ici. La Dr^e Tugwell déclare avoir reçu des subventions de la société Sanofi-Aventis Canada, Inc., sans lien avec les travaux présentés ici; et avoir signé des contrats de recherche à titre de chercheuse ou de chercheuse adjointe pour lesquels elle n'a pas reçu de paiement supplémentaire, mais dans le cadre desquels son institution reçoit du financement, auprès des sociétés suivantes : GlaxoSmithKline, Novo Nordisk Canada, AMGEN, Sanofi-Aventis Canada, Ionis, Boehringer Ingelheim, Novartis, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Intarcia, Lexicon, Merck, Eli Lilly, Pfizer/Merck, Takeda, NPS Pharmaceuticals et Cerenis Pharmaceuticals. Les autres auteurs n'ont rien à déclarer.

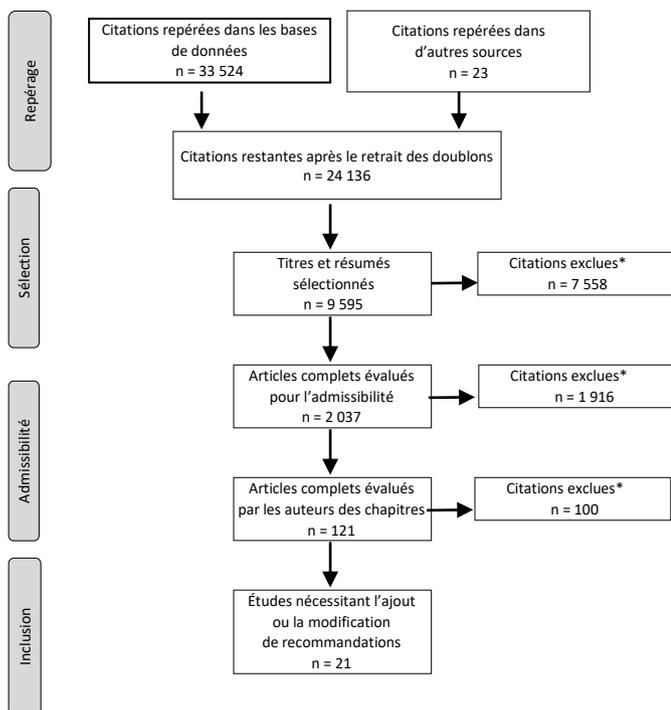
Références

- Les produits d'insuline. Votre santé et vous. Ottawa : Santé Canada, 2011. N° au catalogue : H13-7/80-2010F. http://publications.gc.ca/collections/collection_2010/sc-hc/H13-7-80-2010-fra.pdf. Consulté le 15 novembre 2017.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. 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*. 2000;23:639-643.
- Marra LP, Araujo VE, Silva TB, et al. Clinical effectiveness and safety of analog glargine in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2016;7:241-258.
- Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72:2255-2287.
- Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: the HypoAna trial. *Diabetes Metab*. 2016;42:249-255.
- DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254-2264.
- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess*. 2004;8(iii):1-57.
- Szypowska A, Golicki D, Groele L, et al. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:237-246.
- Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004;27:1081-1087.

12. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:425-429.
13. Rosselli JL, Archer SN, Lindley NK, et al. U300 insulin glargine: A novel basal insulin for type 1 and type 2 diabetes. *J Pharm Technol*. 2015;31:234-242.
14. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:389-400.
15. Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300units/ml, a new formulation of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1107-1114.
16. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:133-140.
17. Wang F, Zassman S, Goldberg PA. rDNA insulin glargine U300 a critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:425-441.
18. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:859-864.
19. Kerlan V, Gouet D, Marre M, et al. Use of insulin degludec, a new basal insulin with an ultra-long duration of action, in basal-bolus therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Ann Endocrinol*. 2013;74:487-490.
20. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeier M, et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:898-905.
21. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1489-1497.
22. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30:1293-1297.
23. Dzygalo K, Golicki D, Kowalska A, et al. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Acta Diabetol*. 2014;52:231-238.
24. Davies M, Sasaki T, Gross JL, et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: A 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:96-99.
25. Hirsch IB, Franek E, Mersebach H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST® T1). *Diabet Med*. 2016;34:167-173.
26. 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*. 2013;98:1154-1162.
27. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: Insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract*. 2005;11:11-17.
28. Scherthaner G, Wein W, Shnawa N, et al. Preprandial vs. postprandial insulin lispro-a comparative crossover trial in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:279-284.
29. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, et al. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther*. 2004;26:1492-1497.
30. Fullerton B, Siebenhofer A, Jentler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD012161.
31. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (Onset 1). *Diabetes Care*. 2017 (sous presse).
32. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125:141-151.
33. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, et al. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003;20:626-634.
34. Dreyer M, Prager R, Robinson A, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37:702-707.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1415-1427.
36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1997;46:271-286.
37. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, et al. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabet Med*. 1997;14:919-928.
38. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993;42:1683-1689.
39. Bott S, Bott U, Berger M, et al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1997;40:926-932.
40. Ahern J. Steps to reduce the risks of severe hypoglycemia. *Diabetes Spectr*. 1997;10:39-41.
41. Bolli GB. How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:B43-B52.
42. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003287.
43. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:769-775.
44. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and metaanalysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:1337-1344.
45. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28),Pro(B29)] in IDDM. *Diabetologia*. 1994;37:713-720.
46. McCrimmon RJ, Frier BM. Symptomatic and physiological responses to hypoglycaemia induced by human soluble insulin and the analogue Lispro human insulin. *Diabet Med*. 1997;14:929-936.
47. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:372-378.
48. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, et al. Improved glycaemic 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*. 2004;66:49-56.
49. Garg SK, Paul JM, Karsten JL, et al. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:589-595.
50. Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir—a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother*. 2005;39:502-507.
51. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2007;29:1607-1619.
52. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. The relationship between nonroutine use of insulin, food, and exercise and the occurrence of hypoglycemia in adults with IDDM and varying degrees of hypoglycemic awareness and metabolic control. *Diabetes Educ*. 1997;23:55-58.
53. Fritsche A, Stumvoll M, Renn W, et al. Diabetes teaching program improves glycemic control and preserves perception of hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40:129-135.
54. Kaufman FR, Halvorsen M, Kaufman ND. A randomized, blinded trial of uncooked cornstarch to diminish nocturnal hypoglycemia at diabetes camp. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;30:205-209.
55. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, et al. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care*. 2003;26:9-15.
56. Berger M, Berchtold P, Cüppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1977;13:355-365.
57. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med*. 2004;11:212-218.
58. de Zoysa N, Rogers H, Stadler M, et al. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: The DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care*. 2014;37:863-866.
59. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: A multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care*. 2014;37:2114-2122.
60. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: Patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:21-39.
61. Marcus AO. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy with rapid-acting insulin analogs in insulin pumps: Does it work, how does it work, and what therapies work better than others? *Open Diabetes J*. 2013;6:8-19. <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TODIAJ-6-8>.
62. Grunberger G, Abelseh JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract*. 2014;20:463-489.
63. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3922-3937.
64. Cengiz E, Bode B, Van Name M, et al. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13:57-69.
65. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:439-444.
66. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: Results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997;46:440-443.
67. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: Efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:178-188.
68. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:607-614.
69. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006;38:429-433.
70. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005103.
71. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705.

72. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: The impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004;27:2590-2596.
73. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:336-347.
74. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2010;47:77-81.
75. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: A systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:729-740.
76. Orr CJ, Hopman W, Yen JL, et al. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17:49-54.
77. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011;28:1158-1167.
78. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:311-320.
79. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2013;310:1240-1247.
80. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369:224-232.
81. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765-774.
82. Rubin RR, Peyrot M. STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:143-151.
83. Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, et al. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: The INTERPRET Study. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:273-280.
84. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: Analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol*. 2014;51:845-851.
85. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: Observational study. *BMJ*. 2015;350:h3234.
86. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476.
87. Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29:2730-2732.
88. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155-3162.
89. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:1250-1257.
90. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:371-378.
91. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated With multiple daily insulin injections: The GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:379-387.
92. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: The RealTrend study. *Diabetes Care*. 2009;32:2245-2250.
93. Hirsch IB, Abelseh J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: Results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:377-383.
94. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1378-1383.
95. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:795-800.
96. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(1):CD008101.
97. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343:d3805.
98. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): A randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:893-902.
99. Bode BW, Garg SK. The emerging role of adjunctive noninsulin antihyperglycemic therapy in the management of type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2016;22:220-230.
100. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:766-780.
101. Liu C, Wu D, Zheng X, et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17:142-148.
102. Staels F, Moyson C, Mathieu C. Metformin as add-on to intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017 (sous presse).
103. Famulla S, Pieber TR, Eilbracht J, et al. Glucose exposure and variability with empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: Continuous glucose monitoring data from a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Technol Ther*. 2017;19:49-60.
104. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: A 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:928-935.
105. Henry RR, Thakkar P, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:2258-2265.
106. Peters AL, Henry RR, Thakkar P, et al. Diabetic ketoacidosis with canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:532-538.
107. Kuhadiya ND, Ghanim H, Mehta A, et al. Dapagliflozin as additional treatment to liraglutide and insulin in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3506-3515.
108. Comee M, Peters A. The changing therapeutic armamentarium for patients with type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23:106-110.
109. Dejgaard TF, Frandsen CS, Holst JJ, et al. Liraglutide for treating type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16:579-590.
110. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1702-1710.
111. Ahren B, Hirsch IB, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: The adjunct two randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1693-1701.
112. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, et al. Twelve-week treatment with liraglutide as add-on to insulin in normal-weight patients with poorly controlled type 1 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind parallel study. *Diabetes Care*. 2015;38:2250-2257.
113. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:221-232.
114. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.

Diagramme de flux de la revue de la littérature pour le chapitre 12 : Prise en charge de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1



* Raisons de l'exclusion : population, intervention/exposition, comparateur/témoins, ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097¹⁴.

Pour en savoir plus, visitez le site www.prisma-statement.org.
[en anglais seulement]