

# Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez les enfants et adolescents diabétiques pour éviter les complications ?

## Expérience personnelle

*What glycaemic control can be achieved in diabetic children and adolescents to avoid complications?  
Personal experience*

**H. Dorchy**

Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, ULB

### RESUME

*Le traitement du diabète de type 1 doit permettre une vie aussi compétitive sur les plans physique et intellectuel que celle des non-diabétiques, et offrir une bonne qualité de vie. Enfin, il doit éviter l'apparition de complications potentiellement invalidantes à moyen et long termes. A cette fin, une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 7% doit être maintenue ad vitam. Le traitement doit être étranger à tout dogmatisme ; on peut obtenir une aussi bonne HbA1c avec 2 ou  $\geq 4$  injections par jour, voire des pompes à insuline, à condition de donner les bonnes recommandations (rôle d'une équipe pluridisciplinaire compétente) et de les suivre (rôle du patient et de sa famille). Une alimentation normale est préconisée, mais la répartition nyctémérale des glucides dépend du type d'insulinothérapie. Les analogues de l'insuline, à actions ultrarapide et retardée, n'améliorent pas nécessairement l'hémoglobine glyquée, mais bien le confort de vie. Dans l'insulinothérapie à 2 injections quotidiennes, les analogues ultra-rapides sont très utiles pour permettre une grasse matinée ou pour s'offrir des extra alimentaires. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, les analogues à action retardée réduisent les hypoglycémies nocturnes et les hyperglycémies au lever. Le dépistage des complications à un stade subclinique, encore réversible, est utile pour motiver le patient et le diabétologue à viser une HbA1c proche des valeurs normales. Depuis les années 70, notre équipe a montré par ses études cliniques, qu'il fallait rechercher la rétinopathie (angiographie fluorescéinique), la neuropathie (vitesses de conduction), la néphropathie (micro-albuminurie), dès la puberté et après 3 ans de diabète.*

*La revue de la littérature et les comparaisons internationales du Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes prouvent que les meilleurs taux d'HbA1c sont obtenus par notre équipe.*

### ABSTRACT

*The principal aims of therapeutic management of the child, adolescent and adult with type 1 diabetes are to allow good quality of life and to avoid long-term complications by maintaining blood glucose concentrations close to the normal range and an HbA1c level under 7%. The number of daily insulin injections, 2 or  $\geq 4$  or pumps, by itself does not necessarily give better results, but the 4-injection regimen allows greater freedom, taking into account that the proper insulin adjustment is difficult before adolescence. Successful glycaemic control in young patients depends mainly on the quality and intensity of diabetes education. Any dogmatism must be avoided. Dietary recommendations issued over the last few years are the same for diabetic and non-diabetic individuals in order to avoid degenerative diseases. In the twice-daily injection regimen, the allocation of carbohydrates throughout the day is essential. Due to their pharmacokinetic characteristics, fast-acting and long-acting insulin analogues have specific indications in both the twice-daily injection regimen and the basal-bolus insulin therapy. They improve quality of life, without necessarily reducing HbA1c. In the two daily insulin injection regimen, fast-acting analogues are very useful to rapidly correct hyperglycaemia, to allow sleeping in and eating something sweet. In the basal-bolus regimen, long-acting analogues reduce nocturnal hypoglycaemias and improve fasting blood glucose. Clinical studies, conducted since the 1970s by our team, have demonstrated that screening for subclinical retinopathy (fluorescein angiography), neuropathy (conduction velocities), nephropathy (microalbuminuria), should be started at puberty and at least 3 years after the diagnosis of diabetes. The goal is to detect early abnormalities responsible for subclinical disorders that can be reversed by improved metabolic control, thus preventing the occurrence of irreversible potentially incapacitating lesions. This motivates both the patient and the doctor in order to obtain good HbA1c levels. The mean HbA1c levels of our diabetic children and adolescents are among the lowest in the review of literature and in the international comparisons by the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes.*

*Key words : type 1 diabetes mellitus, diabetic children, insulin therapy, insulin analogues, diabetic complications, glycaeted haemoglobin*

### Buts du traitement : éviter les complications

Avant de se lancer dans la dernière insulinothérapie à « la mode », il faut que les moyens et les stratégies permettent d'atteindre les objectifs visés. Sinon, c'est le patient qui en subira les conséquences les plus graves des années plus tard, au-delà de l'âge dit pédiatrique.

Le traitement doit protéger le jeune diabétique contre les accidents hypoglycémiques qui peuvent surgir en quelques minutes et perturbent la vie quotidienne, même s'ils ne sont pas dangereux pour le cerveau chez les enfants et adolescents diabétiques<sup>1</sup> ou hyperglycémiques parfois accompagnés de cétose. Il doit aussi autoriser à mener une vie aussi compétitive sur les plans physique et intellectuel que celle des non-diabétiques, et offrir une bonne qualité de vie qui est notamment liée aux taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)<sup>2</sup>. Enfin, il doit éviter ou retarder l'apparition de complications qui peuvent toucher les vaisseaux sanguins (micro- et macro-angiopathie), les reins (insuffisance rénale) et le système nerveux après plusieurs années ou dizaines d'années.

### Marqueur de qualité du traitement : HbA1c inférieure à 7%

De nombreux travaux scientifiques ont prouvé qu'un « bon contrôle » du diabète c'est-à-dire l'obtention de glycémies qui se rapprochent autant que possible des valeurs normales, protégeait les patients diabétiques vis-à-vis des complications<sup>3,4</sup>. En outre, même si des complications débutantes - à rechercher dès la puberté et après 3 ans de diabète par des méthodes sensibles (angiofluorographie rétinienne, vitesses de conduction nerveuse, micro-albuminurie, etc.)<sup>5</sup> - ont pu se développer à cause d'un traitement inadéquat, l'amélioration du contrôle peut les arrêter ou même les faire rétrograder. Par ailleurs, des taux élevés de protéine C-réactive hautement sensible semblent être un indicateur intéressant du risque de développer des complications<sup>6</sup>.

Le dosage répété de l'HbA1c offre une mesure « objective » du degré de contrôle puisqu'une seule mesure reflète la moyenne glycémique pendant les deux mois qui précèdent la prise de sang nécessaire au dosage. Si l'HbA1c est mesurée 4 à 6 fois par an, et qu'elle ne dépasse pas de plus de 1 % la limite supérieure des valeurs normales (soit environ 7% si la limite supérieure normale est 6%), on peut prédire que le patient échappera aux complications<sup>3</sup>. Au-dessus, le risque augmente d'autant plus vite, de façon exponentielle, que les taux d'HbA1c sont plus élevés pendant des années. Il est possible d'obtenir une HbA1c <7% chez les enfants et les adolescents diabétiques de type 1, indépendamment du nombre d'injections d'insuline ou de l'utilisation d'une pompe à insuline, comme nous l'avons prouvé depuis plus de 12 ans<sup>7,8</sup>. Pour que l'HbA1c soit <7%, il faut que la

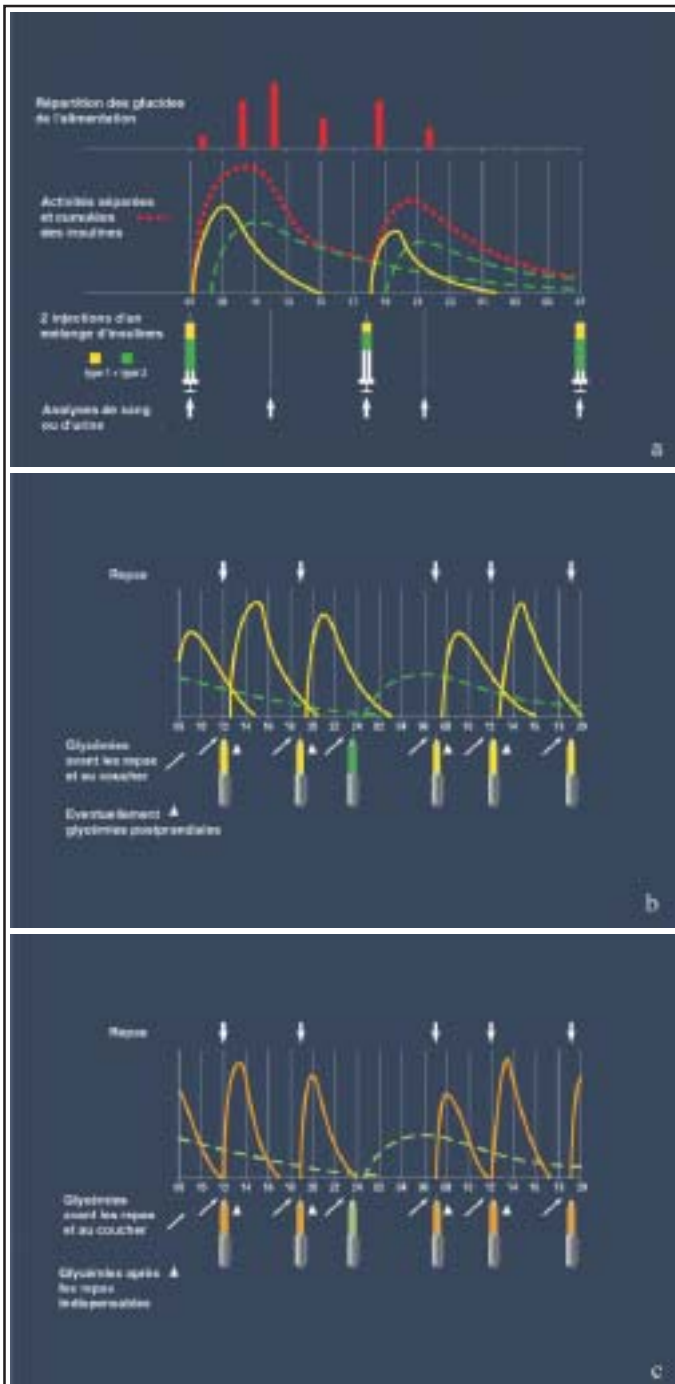
moyenne des glycémies soit inférieure à 150 mg/dl.

### Stratégie thérapeutique

Notre expérience personnelle dans la stratégie thérapeutique, qu'il s'agisse de l'insulinothérapie, y compris de l'utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline<sup>9-14</sup>, de l'alimentation<sup>15,16</sup> et de l'activité physique<sup>17-19</sup>, a été détaillée dans différentes publications. Dans les deux schémas d'insulinothérapie (2 ou  $\geq 4$  injections par jour), on utilise 3 insulines à actions rapide, retardée et ultra-rapide.

#### *2 injections d'insuline par jour*

Jusqu'à l'adolescence, et même jusqu'à la fin de l'enseignement secondaire, tant que la vie est régulière, il est possible d'obtenir un « bon » contrôle des glycémies avec 2 injections par jour d'un mélange d'insulines humaines de type 1 (action rapide [Actrapid®, Regular®] : début d'action, 1/2 h après l'injection ; pic, 2 à 3 h ; fin, 6 à 8 h) et 2 (action retardée [Insulatard®, Humuline NPH®] : début d'action, 1 à 2 h ; pic étalé, 4 à 12 h ; fin, 20 à 24 h), 1/2h avant le petit-déjeuner et le repas du soir, ce qui libère, dans le sang, des pics d'insuline au moment des 2 repas principaux (Figure 1a). Les mélanges standard d'insulines (« tout faits » avec une insuline de type 1 ou un analogue ultrarapide et une insuline à action retardée), en cartouches pour stylo-injecteurs jetables ou non, n'ont pas beaucoup d'intérêt dans le système à 2 injections par jour. En effet, les mélanges individualisés dans une seringue, par les patients eux-mêmes, répondent mieux aux besoins fluctuants et spécifiques de chacun, grâce à une adaptation séparée des 2 insulines du mélange, ce qui permet une meilleure HbA1c<sup>20</sup>. Pour éviter la 1/2h d'attente entre l'injection et le repas, on peut essayer de remplacer l'insuline de type 1 par un analogue ultrarapide<sup>14</sup> (action 2 fois plus rapide, mais 2 fois moins longue : Novorapid® ou Humalog®), tout en sachant que sa durée d'action est aussi plus courte, si bien qu'on ne peut plus juger de son action si la glycémie suivante a lieu plus de 3 ou 4 heures plus tard. C'est possible pour les enfants qui vont dormir tôt (Figure 2a). Ce système à 2 injections quotidiennes impose une régularité dans l'horaire des injections et des repas, ainsi qu'une répartition des glucides en 6 fois, 3 repas classiques et 3 « collations », correspondant au profil d'action des insulines utilisées (Figure 1a). Elle doit décrire une courbe parallèle à la courbe cumulée des activités des insulines dans le sang, résultant de la somme des actions individuelles de toutes les insulines injectées. Il faut insister sur la diminution des glucides au petit-déjeuner, qui correspond à une période mal couverte par l'insuline (sauf si on utilise un analogue ultrarapide), au profit de la collation du milieu de la matinée qui doit répondre au pic d'action de l'insuline dite « rapide » injectée le matin, auquel s'ajoute l'effet de l'insuline de type 2. Toutefois, ces contraintes sont compatibles avec une vie scolaire habituelle : injections avant le départ pour l'école et lors du retour ; collations pendant les

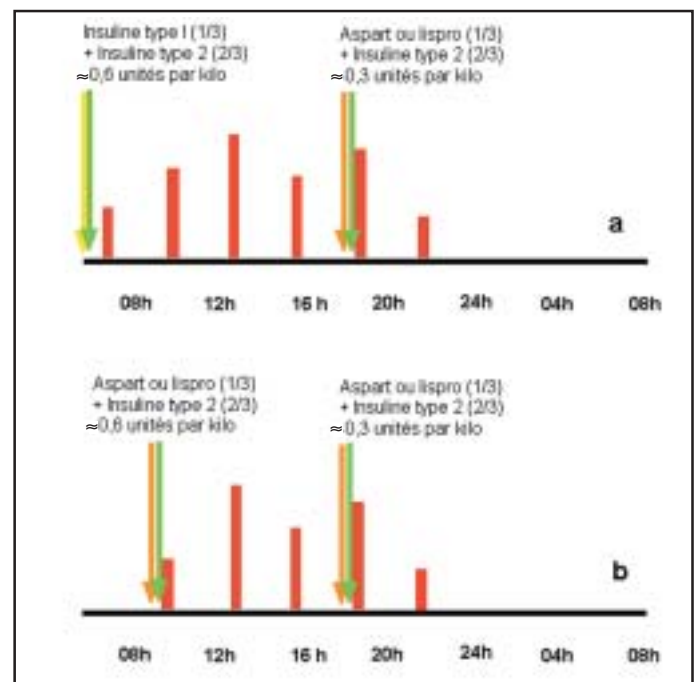


**Figure 1 : Schémas classiques d'insulinothérapie.**  
 a) Répartition des glucides au cours d'une journée chez un enfant qui reçoit 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines de types 1 et 2. L'alimentation est répartie en 6 repas d'après le profil de l'action cumulée des insulines. La collation du milieu de la matinée doit être plus riche en glucides que le petit-déjeuner. Il faut attendre 1/2 h entre les injections et le petit-déjeuner et le souper.  
 b) Insulinothérapie basale-prandiale en 4 injections pour 3 repas : insuline de type 1 injectée 1/2 h avant les repas et insuline de type 2 au coucher.  
 c) Insulinothérapie basale-prandiale en 4 injections pour 3 repas : analogue ultrarapide immédiatement avant les repas et insuline de type 2 au coucher. Si la durée entre l'injection de l'analogue ultrarapide et la glycémie suivante (préprandiale ou au coucher) qui permet de juger de son action dépasse 3 à 4 h, soit la durée d'action de l'analogue ultrarapide, il faut réaliser une glycémie postprandiale. L'erreur la plus fréquente consiste à adapter les doses des analogues ultrarapides uniquement d'après les glycémies faites juste avant les injections (algorithmes ou "sliding scales"), ce qui n'autorise qu'une compensation, mais le lendemain le même déséquilibre glycémique se reproduira.

récréations et au coucher. Il convient particulièrement bien aux familles belges, car le repas du soir est souvent pris assez tôt, entre 18 et 19h. En revanche, en France (par exemple), il a lieu habituellement vers 20h et il est nécessaire, la plupart du temps, d'introduire un goûter substantiel vers 16h, ce qui exige parfois une injection supplémentaire d'un analogue ultrarapide juste avant, voire même juste après, ce qui est pratique chez les enfants, car après, on sait ce qu'ils ont mangé réellement.

Si on fait la grasse matinée, on peut remplacer tout ou partie de l'insuline de type 1 par une insuline ultra-rapide dont la dose sera déduite de la glycémie de midi des jours précédents, à petit déjeuner égal (Figure 2b). Ceci est impossible si l'écart entre le lever et le dîner dépasse 3-4 h soit la durée d'action de l'analogue ultrarapide. Il faut alors mesurer la glycémie 1 ou 2 heures après le repas, ce qui est inconfortable, ou associer à la glycémie de midi une recherche de la glycosurie qui informera sur ce qui s'est passé tôt dans la matinée.

Si on souhaite manger plus de glucides à l'un ou l'autre moment, on peut le faire à condition d'injecter une insuline ultra-rapide, ce qui se fait au stylo-injecteur. On passe alors à 3, ou plus, piqûres par jour.



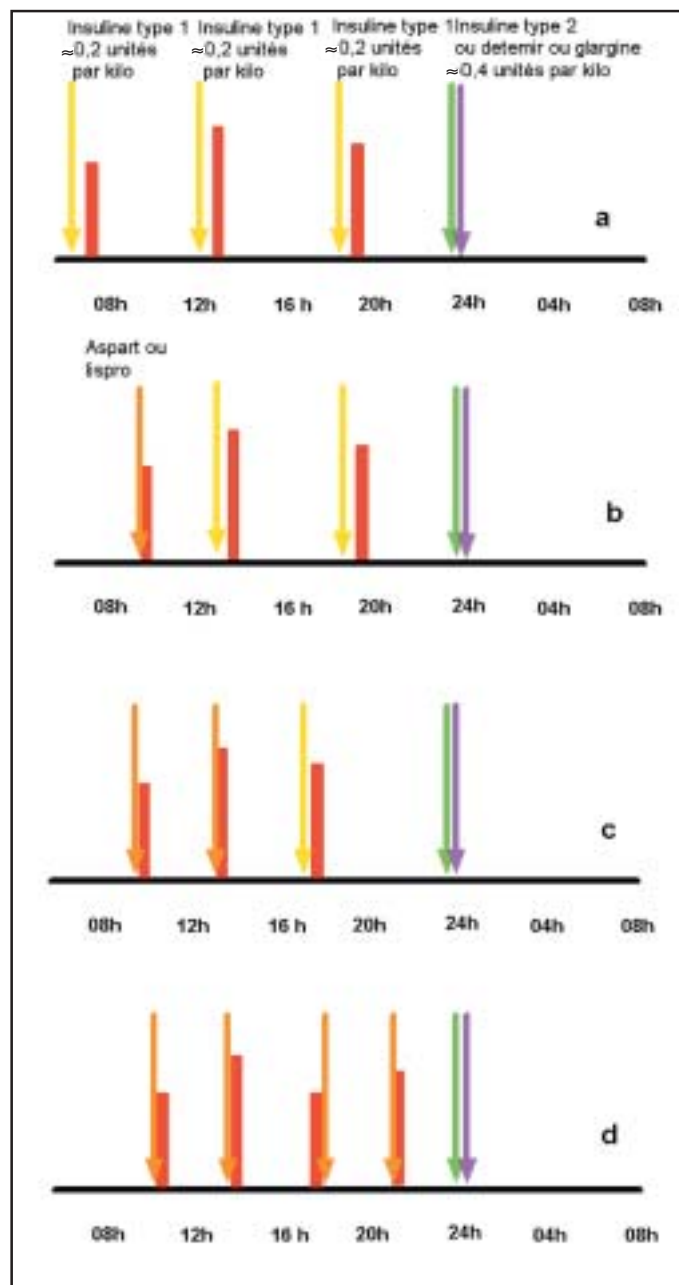
**Figure 2 : Variantes dans l'insulinothérapie à 2 injections.**  
 a) Remplacement de l'insuline de type 1 qui précède le souper par un analogue ultrarapide. Comme le coucher (et la glycémie) se fait moins de 3 à 4 h après l'injection, la glycémie qui le précède informera sur l'action de l'analogue, ce qui ne serait plus le cas si l'écart dépassait 3 à 4 h. L'injection peut se faire juste avant, voire juste après le repas, ce qui est pratique.  
 b) Remplacement de l'insuline de type 1 qui précède le petit-déjeuner par un analogue ultrarapide en cas de grasse matinée, car il y aura moins de 3 à 4 h entre l'injection et la glycémie qui précède le dîner et elle informera donc encore sur l'action de l'analogue injecté au petit-déjeuner. A nouveau, il ne faut plus attendre 1/2 h pour manger.



Si un jeune diabétique veut se libérer totalement des contraintes d'horaire et de repas plus ou moins fixes qualitativement et quantitativement, il doit obligatoirement passer au système basal-prandial à 4 injections ou plus par jour (Figures 1b,c et 3). Ce système, qui mime mieux ce qui se passe physiologiquement, consiste à injecter, par exemple avant le coucher, une insuline à action retardée (insuline humaine ou analogue à action retardée plus plane et plus reproductible : Levemir® (détémir) ou Lantus® (glargine), qui ne sont plus de l'insuline humaine<sup>13,14</sup>) avec un stylo-injecteur, ce qui apportera, comme chez le non-diabétique, une insulinémie basale dont on a besoin en dehors de tout repas. Les insulines à très longue durée d'action, dont le facteur retardateur de résorption est le zinc, sont à éviter à cause de la trop grande variabilité de résorption d'un jour à l'autre. Pour couvrir les repas, il faut injecter, environ 1/2h avant, une insuline de type 1 à l'aide d'un autre stylo-injecteur (Figures 1b et 3a). Il ne faut pas remplacer systématiquement l'insuline de type 1 par un analogue ultra-rapide si l'écart entre 2 repas excède 3 à 4 h, car ceci risque d'entraîner de l'hyperglycémie avant le repas suivant (Figure 1c). En revanche, en cas de grasse matinée, on peut remplacer l'insuline de type 1 qui précède le petit-déjeuner par un analogue ultra-rapide (ce qui permet aussi de ne pas attendre 1/2 heure avant de manger), car il n'y aura que 2 ou 3 heures d'écart avant la glycémie suivante (qui permettra de juger de l'efficacité de l'analogue ultra-rapide du petit déjeuner) qui précède l'injection pour le repas de midi (Figure 3b,c,d). En cas de souper à horaire précoce, on peut aussi utiliser un analogue ultrarapide à midi (Figure 3c). Si le souper est tardif, on utilise un analogue ultrarapide pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne dû à la superposition de l'action de l'insuline de type 1 avec celle de l'insuline de type 2 ou de l'analogue à action retardée injecté au coucher. Si le goûter est important, voire indispensable si le souper est distant de plus de 6 à 7 heures du dîner, une injection supplémentaire est faite avec un analogue ultrarapide, ce qui permet aussi, alors, de l'utiliser pour le dîner distant de 3 à 4 h. (Figure 3d). Donc, moins de 3 à 4 h d'écart entre 2 injections : analogue ultrarapide. Si plus de 3 à 4 h d'écart entre 2 injections (limite du temps d'action de l'analogue) et moins de 6 à 8 h d'écart entre 2 injections (limite du temps d'action de l'insuline de type 1) : insuline de type 1.

Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, l'horaire des repas a beaucoup moins d'importance et la quantité d'insuline administrée est adaptée en fonction de ce qu'on souhaite manger. Il est à noter que, dans la majorité des cas, les collations entre les repas sont superflues, car on n'injecte plus d'insuline à action retardée le matin comme c'est le cas dans le traitement à 2 injections. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, la basale doit être la plus basse et la plus plane possible pendant 24 heures, comme c'est le cas physiologiquement. Pourtant certains médecins font

injecter 2 insulines NPH ou 2 insulines Levemir®, croyant qu'elles agissent pendant 12 à 14 heures, alors qu'elles fonctionnent pendant ± 24h<sup>13</sup>, ce qui induit des hypoglycémies par superposition de 3 insulines en début d'après-midi : les 2 insulines à action retardée plus l'insuline rapide ou ultrarapide du dîner. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, chaque collation supplémentaire nécessite l'injection d'une insuline ultrarapide.



**Figure 3 :** Variantes dans l'insulinothérapie basale-prandiale en 4 injections (a, b, c, d). Si le laps de temps entre l'injection préprandiale et la glycémie avant le repas suivant ou au coucher est inférieur à 3 ou 4 h (durée d'action de l'analogue ultrarapide), on peut remplacer l'insuline de type 1 par un analogue ultrarapide. En revanche, si l'écart temporel dépasse 6 à 8 h (durée d'action de l'insuline de type 1), par exemple entre le dîner et le souper, il faut introduire un goûter avec l'injection d'un analogue ultrarapide juste avant ou juste après avoir mangé (d). En cas d'hypoglycémies nocturnes et/ou d'hyperglycémies au lever, la solution est de remplacer l'insuline de type 2 injectée au coucher par un analogue à action retardée.

Le système basal-prandial ne procure pas nécessairement de meilleurs taux d'HbA1c que le système à 2 injections, si l'éducation à l'auto-surveillance et à l'autotraitement est intensive<sup>7,8,21</sup>. Il permet une plus grande liberté dans les horaires et les quantités des repas, ce qui peut provoquer une prise de poids exagérée, surtout chez les adolescentes<sup>21</sup>. Il n'y a donc aucune justification à proposer systématiquement le système basal-prandial à tous les enfants, sans compter que l'adaptation des doses d'insuline est beaucoup plus compliquée, ce qui est le prix de la plus grande liberté alimentaire. En effet, l'adaptation des doses ne peut pas se faire uniquement d'après des algorithmes simplistes basés sur la glycémie du moment. Elle est triple : rétrospective d'après les expériences antérieures à colliger dans le carnet de traitement, prospective d'après ce qu'on envisage de changer dans l'alimentation et l'activité physique, avec seulement une « touche » d'adaptation compensatoire d'après la glycémie du moment. Ce système est « idéal » chez les grands adolescents et les jeunes adultes qui parviennent à maîtriser une adaptation complexe des doses d'insuline, bien que certains d'entre eux se débrouillent très bien avec une insulinothérapie en 2 injections d'un mélange d'insulines, assoupli par l'usage d'un stylo-injecteur chargé d'une insuline ultrarapide pour les extra.

## **DEPISTAGE DES COMPLICATIONS SUBCLINIQUES**

### **Résumé de nos travaux<sup>5</sup>**

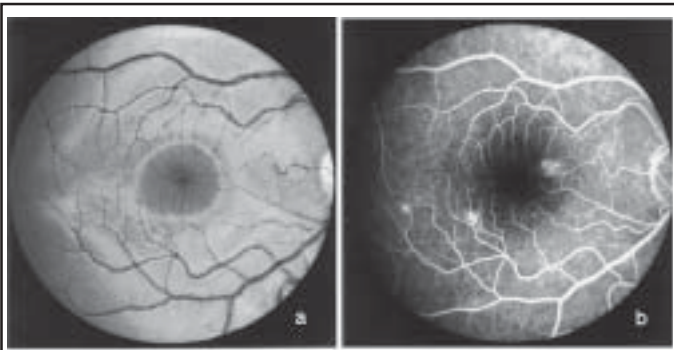
Le dépistage des complications à un stade subclinique, encore réversible, est utile pour motiver le patient et le diabétologue à viser une HbA1c proche des valeurs normales<sup>11</sup>.

Depuis les années 70, l'équipe de diabétologie pédiatrique de l'Université Libre de Bruxelles, a montré, par ses études cliniques, qu'il fallait rechercher la triopathie diabétique (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) dès la puberté, et après 3 ans de diabète, à un stade subclinique de troubles fonctionnels précoces, encore réversible par l'amélioration du contrôle glycémique, précédant l'installation de lésions définitives potentiellement invalidantes. Dès 1974, en utilisant systématiquement l'angiographie fluorescéinique rétinienne, nous avons mis en évidence, pour la première fois, que les micro-anévrysmes, lésions anatomiques irréversibles, pouvaient être précédés par l'apparition de fuites de fluorescéine dues à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Les facteurs de risque des premières anomalies de la rétinopathie diabétique sont la durée du diabète, l'âge au début du diabète (plus jeune est l'enfant, plus longue est la latence de la rétinopathie), la puberté et le sexe (les filles sont atteintes avant les garçons), les taux d'hémoglobine glyquée (HbG) mesurés sur plusieurs années, des taux élevés de cholestérol et un indice de Quételet excessif. En revanche un retour trop rapide à une bonne hémoglobine glyquée aggrave la rétinopathie.

En ce qui concerne le système nerveux, nous avons mis en évidence des anomalies minimes de l'électro-encéphalogramme en liaison avec plus de 5 comas hypoglycémiques et la présence d'une rétinopathie (1979), une désynchronisation des potentiels d'action du nerf médian sensitif qui précède le ralentissement de la vitesse de conduction dans le segment le plus distal (1981), un ralentissement de la vitesse de conduction motrice dans le nerf sciatique poplité externe lié à un seul dosage élevé d'HbG (1985), ce qui n'est pas le cas dans le nerf crural (1987). La réponse cutanée sympathique (1996) et l'analyse statistique de la variabilité de la fréquence cardiaque (2001) permettent un diagnostic précoce d'atteinte du système nerveux autonome. La micro-protéinurie de la néphropathie subclinique est mixte, glomérulaire et tubulaire proximale, et un exercice physique exhaustif n'apporte pas plus d'information que les dosages de micro-albumine et de  $\beta$ -2 microglobuline au repos (1976). La micro-transferrinurie (1984) et l'excrétion urinaire de glycosaminoglycans (2001) pourraient être des marqueurs prédictifs de la trop grande perméabilité glomérulaire. L'entraînement physique réduit de moitié la protéinurie d'effort (1988). Le mauvais contrôle glycémique induit une augmentation des triglycérides, du cholestérol LDL et de l'apolipoprotéine B (1990). Des concentrations élevées de lipoprotéine (a) ne sont pas un marqueur du risque de complications subcliniques (1996). En revanche, Le dosage ultrasensible de la protéine C-réactive pourrait avoir ce rôle prédictif (2002). Il existe une diminution de la glutathion peroxydase et réductase, et de la vitamine C, témoignant d'un stress oxydatif modéré chez les jeunes diabétiques (1996), mais on n'a pas pu mettre en évidence d'anomalie de la peroxydation du cholestérol LDL (1998). On mesure une augmentation de l'activité glycolytique des globules rouges, qui ont besoin de plus d'énergie, et une diminution de la migration des polynucléaires neutrophiles en fonction du contrôle glycémique (1992). Une HbG élevée induit une diminution de la triiodothyronine (1985), une perte de magnésium (1999) ; il n'est pas évident qu'elle favorise l'infection à *helicobacter pylori* (1997, 2006). Le traitement, peut provoquer : 1) une hyperconsommation du complément si on utilise des insulines-retard sans protamine (1992); 2) un surpoids chez les adolescent(e)s si on les met à 4 injections par jour (1988, 1997). Le bien-être est inversement proportionnel aux taux d'HbG (1997).

### **Intérêt des fuites de fluorescéine dans la rétinopathie diabétique**

Alors que nos deux premiers articles mettant en évidence l'existence de fuites de fluorescéine comme signe incipiens de la rétinopathie diabétique (Figure 4) ont été publiés en français en Belgique en 1974, et en France en 1977<sup>5</sup>, l'intérêt de ce trouble fonctionnel précoce réversible, précédant l'installation de lésions irréversibles, a rapidement été reconnu par l'Américain Arnall Patz du Johns Hopkins Hospital, dans le *New England Journal of Medicine*<sup>22</sup>. Il a écrit : « Drs. Dorchy and Toussaint have pioneered in the use of fluorescein



**Figure 4 :** Alors que le fond d'œil en lumière anérythre semble normal (a), l'angiographie fluorescéinique met en évidence des fuites de fluorescéine, sans aucune lésion caractéristique de la rétinopathie diabétique (b).

angiography in the study of diabetic retinopathy and have defined early changes observed in patients with juvenile-onset diabetes... Their observations of capillary leakage as a result of vascular incompetence before specific morphologic lesions occur represent an important contribution». Hélas! depuis lors, et même encore actuellement, il faut se battre pour convaincre certains diabétologues et ophtalmologues de pratiquer une angiographie fluorescéinique au lieu du simple examen du fond d'œil pour le diagnostic de rétinopathie débutante, alors que l'angiographie fluorescéinique double la fréquence du diagnostic de

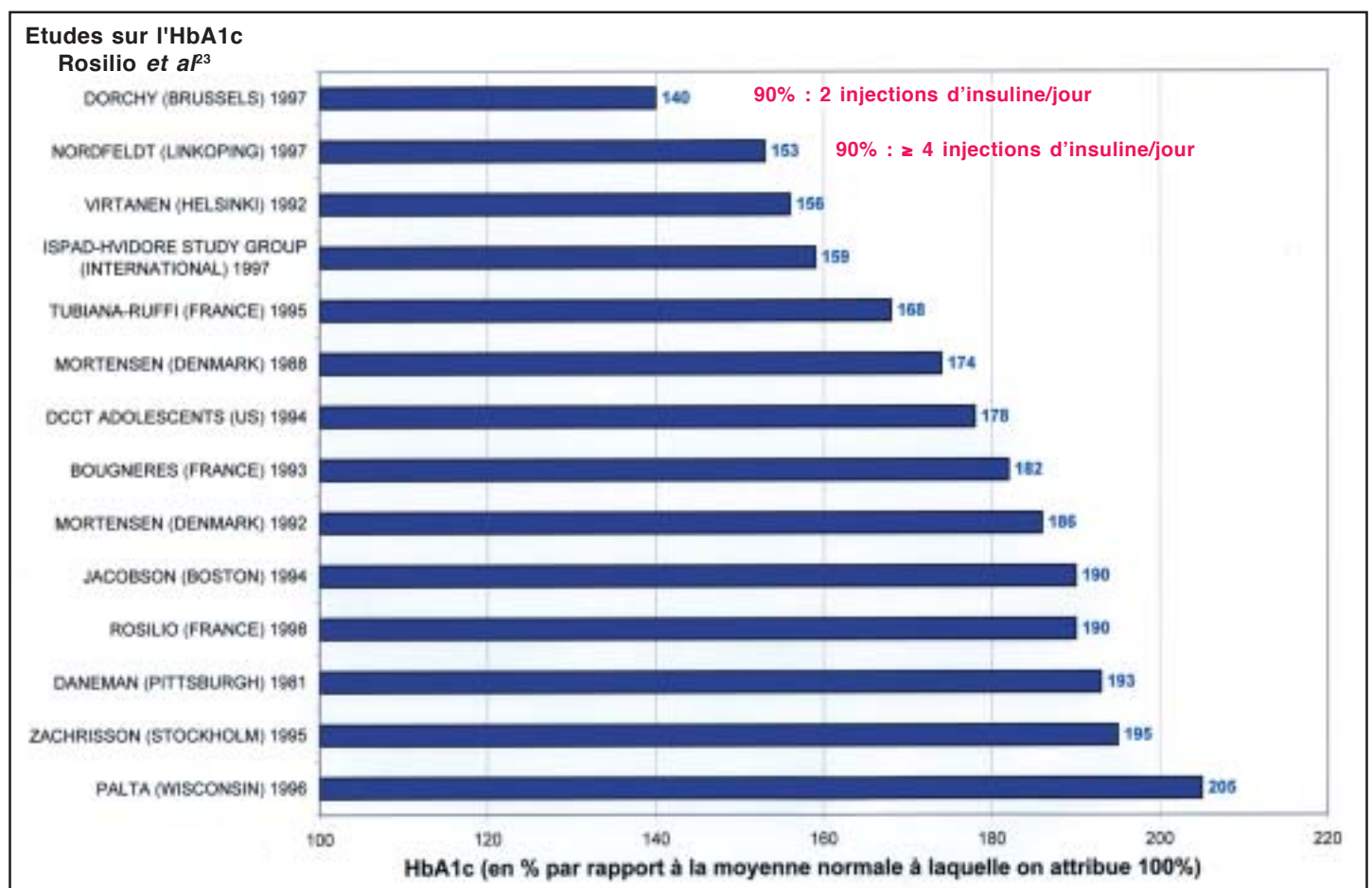
rétinopathie par rapport à l'ophtalmoscopie ordinaire, à condition de suivre une méthodologie rigoureuse, ce qui est trop peu souvent le cas, par manque de compétence, de temps ou par souci d'économie financière.

Il est important de pouvoir dire au patient : « tu ne te plains de rien, mais comme tu le constates sur cette photographie, il y a 3 fuites de fluorescéine à l'œil gauche, invisibles au simple fond d'œil, qui disparaîtront si tu améiores tes glycémies ; autrement ceci évoluera vers des problèmes de vision ». Même messages pour le ralentissement des vitesses de conduction et une micro-albuminurie anormalement élevée.

## COMPARAISON DES TAUX D'HbA1c OBTENUS CHEZ LES JEUNES DIABETIQUES

### HbA1c dans la littérature pédiatrique

La figure 5, d'après Rosilio *et al.*<sup>23</sup> compare les taux d'HbA1c dans les principales études pédiatriques depuis 1981. Il apparaît que les meilleurs résultats, exprimés en pourcentage par rapport à la moyenne des valeurs normales qui correspond à 100%, sont obtenus par notre équipe<sup>8</sup>. Chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans dont la durée de



**Figure 5 :** Comparaison des taux d'hémoglobine glyquée (HA1c) dans les études pédiatriques, d'après Rosilio *et al.*<sup>23</sup>. Comme les méthodes de dosage, et les valeurs normales, varient d'une étude à l'autre, Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la moyenne normale de chaque laboratoire, qui correspond à 100%. Les barres les plus courtes correspondent aux meilleurs résultats qui sont ceux de l'HUDERF, publiés en 1997<sup>8</sup>. Depuis lors, aucune étude pédiatrique n'a prouvé de meilleurs résultats.



diabète est supérieure à 2 ans (donc sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène), nous obtenions une HbA1c à 6,9%, étant donné que la limite normale supérieure était 5,5%. Si la limite supérieure normale était 6% comme dans l'étude DCCT<sup>3</sup>, l'HbA1c moyenne de nos patients serait 7,4% et si on s'aligne sur la limite normale supérieure du *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes* qui est 6,3%, notre moyenne serait 7,7%. Depuis lors, les taux d'HbA1c publiés dans les études pédiatriques dépassent toujours les nôtres.

### **Comparaisons internationales des taux d'HbA1c en 1995 et 1998 : meilleurs résultats à l'huderf**

En 1995, une comparaison internationale des taux d'HbA1c avait été faite chez 2.873 enfants diabétiques, non sélectionnés, âgés de 1 à 18 ans dans 22 centres de diabétologie pédiatriques de 18 pays industrialisés (Europe, Amérique du nord, Japon), dans le cadre du *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes*. La moyenne ( $\pm 1$  ESM) était  $8,62 \pm 0,03\%$ , avec des écarts de 7,6 à 10,2%. Le dosage était centralisé au Danemark, la limite supérieure normale étant 6,3%. L'huderf (hôpital universitaire des enfants reine Fabiola) obtenait les meilleurs résultats, donc les taux d'HbA1c les plus bas<sup>21</sup>, ce qui a été publié séparément<sup>8</sup>. Le nombre d'injections d'insuline, 2 ou  $\geq 4$ , n'a pas d'influence sur l'HbA1c.

En 1998, une deuxième comparaison internationale, incluant les mêmes centres de diabétologie (sauf celui des USA qui a déclaré forfait), s'est intéressée à 2.101 adolescents diabétiques, toujours non sélectionnés, âgés de 11 à 18 ans, supposés être plus difficiles à traiter. Toutefois, l'HbA1c moyenne reste inchangée à  $8,67 \pm 0,04\%$ , même si le nombre de sujets à  $\geq 4$  injections a considérablement augmenté<sup>24</sup>. Les taux d'HbA1c les plus bas restent à l'huderf avec une moyenne de 7,7% (Figure 6).

### **Toujours en première place en 2005**

En 2005, une troisième comparaison internationale des taux d'HbA1c, toujours chez des adolescents diabétiques âgés de 11 à 18 ans, a été organisée à nouveau par le *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes* (<http://www.hvidoeregroupp.org>) dans 21 centres de diabétologie pédiatriques de 19 pays industrialisés (Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, Finlande, Grande-Bretagne (2 centres), Irlande, Israël, Italie (2 centres), Japon, Luxembourg, Macédoine, Norvège, Pays-Bas, Suède, Suisse, USA ; cette fois-ci c'est la France qui a déclaré forfait). Ces centres ont été choisis pour leur importance et sont dirigés par un pédiatre-diabétologue actif dans l' *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD ; <http://www.ispad.org>). Les résultats préliminaires ont été communiqués en 2006. La moyenne des taux d'HbA1c de 2062 patients est 8,17%, soit 0,5% de moins qu'en 1998, mais seuls 14 centres ont participé aux 2 études. Les adolescents à deux injections quotidiennes d'un mélange

individualisé d'insulines ont une meilleure HbA1c moyenne (7,6%) que ceux qui utilisent un mélange standard pour stylo-injecteur (8,6%), une insulinothérapie basale-prandiale avec  $\geq 4$  injections (8,3%) ou une pompe à insuline (8,1%)

La Belgique, représentée par la clinique de diabétologie de l'huderf, obtient une fois encore les meilleurs résultats avec une HbA1c moyenne de 7,3% (Figure 7). A titre comparatif, le centre américain est à 8,0%, la Hollande à 8,4%, l'Irlande à 8,9% et le dernier centre, en Finlande, à 9,1%.

D'après l'importante étude prospective américaine DCCT, on sait qu'une HbA1c à 9% au lieu de 7%, pendant une durée moyenne de 6,5 ans, augmente le risque de rétinopathie de 76%, de neuropathie de 60%, et de néphropathie de 54%<sup>3</sup>.

### **Pourquoi les résultats sont-ils meilleurs à l'huderf ?**

Tous les peintres ont les mêmes couleurs, les mêmes pinceaux, et les mêmes toiles ; pourtant les tableaux sont très différents. Tous les musiciens disposent de 7 notes, mais les musiques qu'ils créent sont tellement variées. Nous obtenons les meilleurs résultats, alors que notre pourcentage d'immigrés avec un niveau socio-économique relativement bas est le plus élevé de tous les centres testés ( $\approx 50\%$ ). Ceci résulte du fait que chaque traitement est personnalisé et que le choix des schémas d'insulinothérapie avec 3 insulines y compris dans l'insulinothérapie en 2 injections quotidiennes, comme les critères d'adaptation des doses d'insuline, sont ceux dont il est prouvé qu'ils conduisent à de bons taux d'HbA1c<sup>9,11,14</sup>. Le système à 2 injections d'un mélange d'insulines dans une seringue est privilégié jusqu'à la grande adolescence où est préféré le schéma basal-prandial à  $\geq 4$  injections ; les doses d'insulines ne sont pas adaptées uniquement selon des algorithmes d'après la glycémie qui précède l'injection d'insuline; les patients ne sont pas découpés en tranches comme un salami, avec une tranche pour l'infirmière, une autre pour l'éducateur en diabétologie, le diététicien, le psychologue, etc. Les consultations de diabétologie doivent être faites par le même médecin ; elles sont longues et on discute souvent de thèmes autres que le diabète lui-même, mais qui interfèrent avec l'équilibre glycémique (problèmes avec la famille, les enseignants, la petite amie, etc.). Les patients ne sont pas déshabillés systématiquement, car ils ne sont pas « malades » et le dépistage des complications subcliniques se fait par des méthodes plus sophistiquées qu'un examen clinique. Si un/e adolescent/e est en liquette, il/elle se confiera plus difficilement... Une infirmière spécialisée se rend sur les lieux de vie (école, domicile). Par ailleurs le fait de continuer à suivre les patients à l'âge adulte (ce que ne font pas les autres pédiatres-diabétologues), alors que des complications peuvent apparaître, est motivant pour obtenir des taux d'HbA1c bas depuis l'âge pédiatrique. C'est le cas du footballeur Pär Zetterberg, figure emblématique du « Royal Sporting

HbA1c moyenne (%)

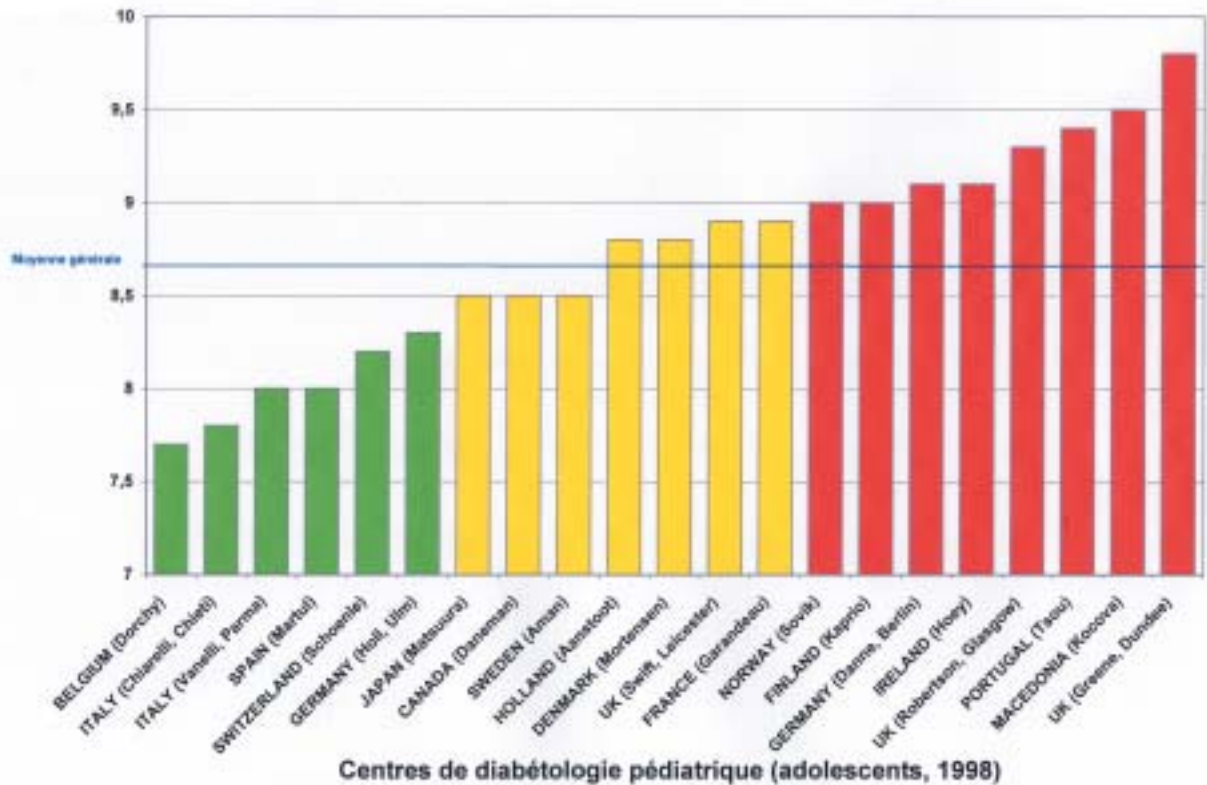


Figure 6 : Comparaison des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la deuxième étude du *Hvidøre Study Group* (1998) qui concernait 2.101 adolescents âgés de 11 à 18 ans, issus de 21 centres de diabétologie pédiatrique de 17 pays industrialisés. Le dosage de l'HbA1c a été centralisé au laboratoire du *Steno Diabetes Center*, Gentofte, Danemark. La moyenne normale est 5,4% (écarts : 4,4-6,3 %) et celle des patients 8,67% (écarts : 7,7-9,8%). Les valeurs ont été ajustées pour le sexe, l'âge et la durée du diabète. Les barres les plus courtes correspondent aux meilleurs résultats qui sont ceux de l'équipe bruxelloise.

HbA1c moyenne (%)

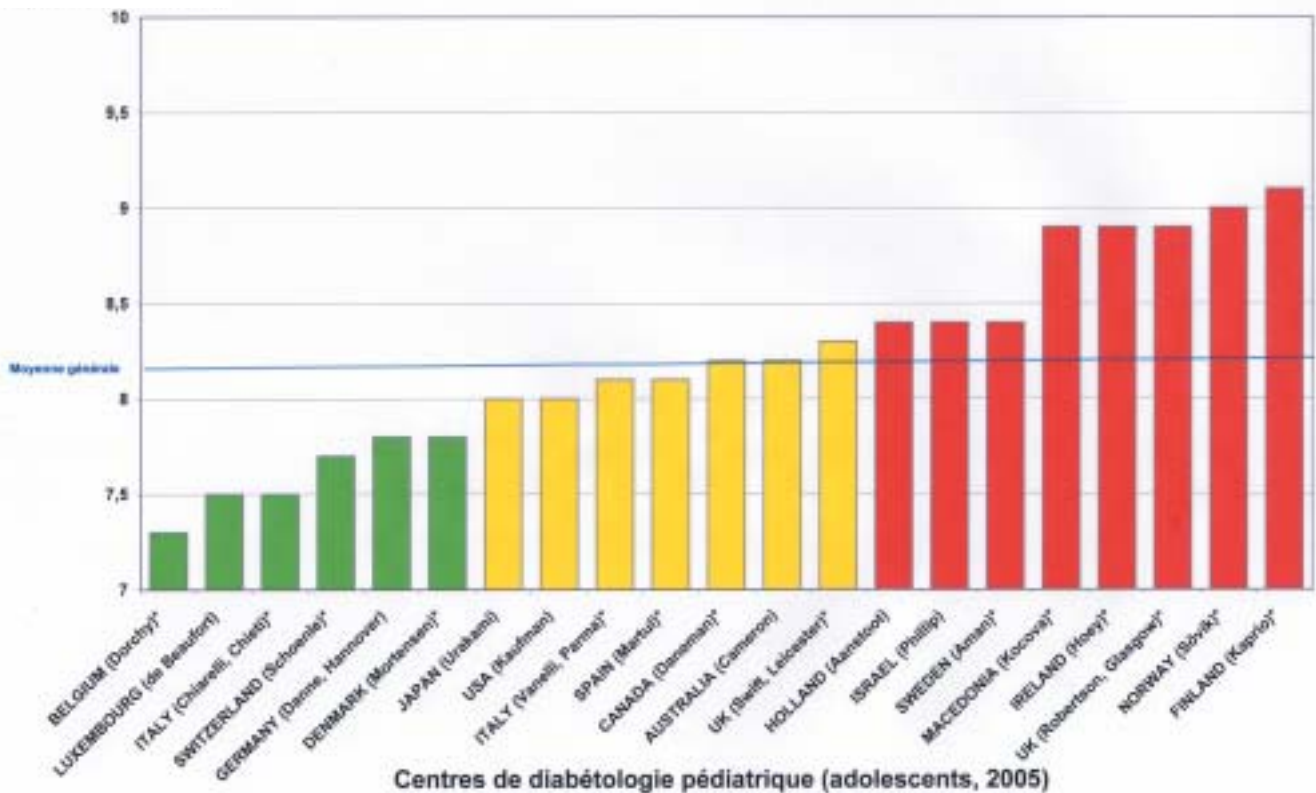


Figure 7 : Comparaison des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la troisième étude du *Hvidøre Study Group* (2005) qui concernait 2.062 adolescents âgés de 11 à 18 ans, issus de 21 centres de diabétologie pédiatrique de 19 pays industrialisés (résultats préliminaires). Le dosage de l'HbA1c a, à nouveau, été centralisé au laboratoire du *Steno Diabetes Center*, Gentofte, Danemark. La moyenne normale est 5,4% (écarts : 4,4-6,3 %) et celle des patients 8,17% (écarts : 7,3-9,1%). Les valeurs ont été ajustées pour le sexe, l'âge et la durée du diabète. Les barres les plus courtes correspondent aux meilleurs résultats qui sont à nouveau ceux de l'équipe bruxelloise. Les astérisques (\*) signalent les 14 centres qui ont participé aux deux comparaisons en 1998 et en 2005.



Club d'Anderlecht », toujours suivi à l'huderf à l'âge de 35 ans... Il a été 6 fois champion de Belgique et 3 fois champion de Grèce avec l'Olympiakos ; il a été élu 2 fois Soulier d'or, 3 fois Professionnel de l'année, 4 fois champion du fair-play, etc.

D'autres « recettes » expliquent les bons résultats à l'huderf<sup>7-19</sup>. La diabétologie est une science et un art pour le médecin et le patient....

## CONCLUSION

Grâce à la Sécurité Sociale belge, le meilleur traitement du diabète de type 1 est accessible à tous sans barrière financière. Toutes les complications du diabète sont évitables à condition de maintenir, au fil des années, une HbA1c inférieure à 7%. Ceci est possible chez tous les jeunes diabétiques à condition de bénéficier d'une éducation adéquate à l'autogestion du diabète, ce qui prend du temps, et de suivre les bonnes recommandations. Les jeunes diabétiques seront alors en parfaite santé pour le jour où on guérira le diabète. On y travaille dans le cadre du « Registre Belge du Diabète » (<http://www.bdronline.be>) et de la « Juvenile Diabetes Research Fondation » basée à Bruxelles (<http://www.betacelltherapy.org>).

Il est vain, voire dangereux pour l'avenir des jeunes diabétiques de proposer tel traitement insulinaire et tel « régime » alimentaire sans s'assurer de leur réussite par la mesure constante de l'HbA1c. Le traitement optimisé appelé maintenant « traitement intensif » est celui qui atteint les objectifs précités, c'est-à-dire une HbA1c en dessous de 7 % (donc des moyennes glycémiques inférieures, grosso modo, à 150 mg/dl) sans hypoglycémies sévères, quels que soient les types d'insulines (humaines ou analogues) ou les schémas d'insulinothérapie utilisés, 2 ou  $\geq 4$  injections d'insuline par jour, voire une pompe à insuline, par exemple, quelles que soient les recommandations alimentaires, l'éducation, etc... Il doit être étranger à tout dogmatisme et aux affirmations autoritaires sans preuve.

Actuellement, dans plus de 97% des cas, le diabète qui apparaît chez les enfants et les adolescents résulte d'une maladie auto-immune chronique plus ou moins brutale. Il y a une décennie, le diabète de type 2 était encore considéré comme une maladie des adultes. Actuellement, dans certaines régions des Etats-Unis d'Amérique, l'incidence du diabète de type 2 dépasse celle du diabète de type 1, à cause de l'obésité secondaire à la « malbouffe » (sodas sucrés, « fast foods », etc, et à la diminution de l'activité physique (automobile, télévision, jeux électroniques). Ce qui se passe aux Etats-Unis touchera l'Europe avec quelques années de différence<sup>25</sup>. Ce sera le défi de l'avenir pour mes successeurs...

## Remerciements.

J'exprime ma gratitude à tous ceux qui ont permis le développement de la clinique de diabétologie

pour enfants, adolescents et jeunes adultes, et en particulier le professeur H. Loeb, mon ancien « patron », honnête homme dans tous les sens du terme, qui a été l'instigateur de la diabétologie pédiatrique belge, et Madame M.-P. Roggemans, infirmière spécialisée en pédiatrie et en diabétologie, qui a œuvré sans relâche pour le mieux-être des enfants diabétiques, depuis plus de 30 ans. Je tiens aussi à remercier les firmes dont le mécénat a été indispensable pour réaliser des travaux utiles aux meilleurs traitement et suivi des jeunes diabétiques, car ni l'Université Libre de Bruxelles, ni l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, n'ont la possibilité de subsidier la recherche clinique, ni même les abonnements aux revues médicales en diabétologie. Je remercie aussi l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité) qui, depuis 1997, reconnaît des centres de diabétologie pédiatrique, indépendamment des centres de diabétologie pour adultes, via une « convention » qui assure la gratuité de l'autosurveillance glycémique des patients et couvre plus ou moins les frais réels des services de l'équipe pluridisciplinaire pour l'éducation à l'autogestion du diabète.

## Non-remerciements.

Il a fallu développer la clinique de diabétologie pour enfants, adolescents et jeunes adultes, en nombre de patients (la plus importante en Belgique avec près de 700 patients), en qualité des soins (prouvée et non-autoproclamée), en activités médico-sociales et en travaux scientifiques (près de 400 publications), en personnel et en locaux, malgré la sarabande de vicissitudes de la vie hospitalière.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. : Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 108-14
2. Dorchy H, Olinger S : Bien-être des diabétiques insulino-dépendants. Evaluation chez 100 adolescents et adultes jeunes en fonction de leur contrôle métabolique. *Presse Med* 1997 ; 26 : 1420-4
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 29 : 977-86
4. Verougstraete C, Libert J, Dorchy H : Discordant diabetic retinopathy in homozygous twins: the importance of good metabolic control. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 658
5. Dorchy H : Screening for subclinical complications in type 1 diabetic patients : experience acquired in Brussels. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 ; 1 : 380-403
6. Coulon J, Willems D, Dorchy H : Augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C-réactive dans le diabète de l'enfant et de l'adulte jeune. *Presse Med* 2005 ; 34 : 89-93
7. Dorchy H : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 970-81

8. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 2-6
9. Dorchy H : Dorchy's recipes explaining the «intriguing efficacy of Belgian conventional therapy». *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 458 -60
10. Dorchy H : Traitement du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents. *Rev Prat (Paris)* 1996 ; 46 : 577-8
11. Dorchy H : Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 500-7
12. Dorchy H : La prise en charge des enfants et adolescents diabétiques: expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : S246-54
13. Dorchy H, Sternon J : Les analogues de l'insuline : place de la détémir (Levemir®). *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : 89-94
14. Dorchy H : Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1275-86
15. Dorchy H, Loeb H : Nutrition. In: Czernichow P, Dorchy H, eds. *Diabétologie pédiatrique*. Paris, Doin, 1989 : 497-513
16. Dorchy H : Dietary management for children and adolescents with diabetes mellitus: personal experience and recommendations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ; 16 : 131-48
17. Dorchy H, Poortmans J : Juvenile diabetes and sports. In : Bar-Or O and the International Olympic Committee, eds. *The child and adolescent athlete*. Oxford, Blackwell Science, 1996 : 455-79
18. Dorchy H, Poortmans J : Les jeunes diabétiques et le sport. In: Thiebault EM, Sprimont P, eds. *L'enfant et le sport*. Bruxelles-Paris, De Boeck-Université, 1998 : 273-84
19. Dorchy H : Sport et diabète de type 1 : expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2002 ; 23 : A211-7
20. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot H-J *et al*, for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabetic Med* 1998 ; 15 : 752-9
21. Mortensen H, Hougaard P, for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 714-2
22. Patz A : Retinal vascular disease. *N Engl J Med*, 1978 ; 299 : 1017
23. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al: Factors associated with glycemic control: a cross sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1146-53
24. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al, for The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1342-7
25. Mouraux T, Dorchy H : Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 1779-84

#### Correspondance

H. DORCHY  
 Clinique de Diabétologie  
 Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles  
 Avenue JJ Crocq, 15  
 1020 Bruxelles