

(R)évolution de la diabétologie pédiatrique

(R)evolution in pediatric diabetology

Harry Dorchy

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

RESUME

Avant la découverte de l'insuline il y a 87 ans, tous les enfants diabétiques mouraient dans les semaines ou les mois suivant le diagnostic. Depuis lors, l'amélioration du traitement et de la vie des jeunes diabétiques s'est parfois faite par des (r)évolutions qui ont opposé le monde médical. Elles sont rapidement brossées dans cet article. Actuellement, les jeunes diabétiques, correctement éduqués à l'autosurveillance et à l'autotraitement, sont aussi compétitifs, physiquement et intellectuellement, que leur pairs non-diabétiques, à la condition expresse d'obtenir un contrôle glycémique (donc une hémoglobine glyquée) proche des valeurs normales. Ils échappent alors aux complications potentiellement invalidantes induites par une hyperglycémie chronique pendant des décennies : cécité, insuffisance rénale, amputations, surmortalité cardiovasculaire, etc. Dans ce but, il faut que les enfants diabétiques soient suivis par des équipes pluridisciplinaires, animées par des pédiatres-diabétologues, ayant la « masse critique » suffisante de patients pour acquérir la compétence indispensable, et dont les performances devraient être comparées quant à la qualité des soins et au bien-être des patients, afin de les optimiser. Le traitement doit être étranger à tout dogmatisme. Les comparaisons internationales du Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes ont montré qu'on obtenait une meilleure HbA1c avec 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue qu'avec une insulinothérapie basale-prandiale, une pompe à insuline, 2 injections quotidiennes avec des mélanges standard d'insulines. Des essais de prévention du diabète de type 1 sont lancés : suppléments en vitamine D, éviction des protéines du lait de vache comme la β -caséine. La guérison du diabète de type 1 n'est pas encore d'actualité.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 9-19

ABSTRACT

Before the discovery of insulin 87 years ago, all diabetic children died within a few weeks or months following diagnosis. Since then, improvements in the treatment and life of young diabetics have sometimes occurred in (r)evolutions that have caused debate among physicians. They are briefly reviewed in this paper. Today's young diabetics, properly trained in self-monitoring and self-treatment, are as competitive physically and intellectually as their non-diabetic peers provided their glycemic control (i.e., their glycosylated hemoglobin levels) is kept close to normal. They escape the potentially incapacitating complications associated with chronic hyperglycemia of several decades' duration: blindness, renal failure, amputations, excess cardiovascular mortality, etc. To achieve this favourable outcome, diabetic children should be followed by multidisciplinary teams that include pediatric diabetologists and have a large enough case load to acquire a high level of expertise. Quality of care and patient well-being should be compared across teams with the goal of optimizing both these parameters. Any dogmatism must be avoided. The international comparisons of the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes have shown that diabetic children and adolescents on twice-daily free-mix regimens have significantly lower HbA1c than those on basal-bolus, pumps or twice-daily premixed/insulin regimens. Attempts to prevent type 1 diabetes are under way: vitamin D supplementation, avoidance of β -casein (cow's milk hypothesis), etc. A definitive cure for type 1 diabetes mellitus is difficult to foresee.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 9-19

Key words : type 1 diabetes mellitus, diabetic children, glycosylated hemoglobin, Hvidøre study group, insulin therapy, insulin analogs

S'il y avait une seule vérité, on ne pourrait pas faire cent toiles sur le même thème.

Pablo Picasso

ANNEES 1950 – 1960 : REVOLUTION FRANCAISE DANS L'ALIMENTATION DES JEUNES DIABETIQUES

L'évolution dans la compréhension et la manière de traiter le diabète des enfants et adolescents s'est faite à des vitesses variables dans le temps et l'espace, c'est-à-dire d'un pays à l'autre. Depuis la découverte d'un extrait pancréatique qui corrigeait le diabète chez le chien par le Roumain Nicolas Paulesco en 1921^{1,2} et la première injection d'insuline à un enfant diabétique par une équipe canadienne en 1922³, le traitement du diabète était basé sur des doses fixes d'insuline et un régime sans glucides, donc extrêmement hyperlipidique. Le premier enfant diabétique traité à l'insuline par Banting et Best mourut à 25 ans d'athérosclérose à cause de l'alimentation sans sucre préconisée par le docteur Allen, gourou de la diabétologie de l'époque et qui fit des émules jusqu'à... maintenant ! Dans les années 50 et 60, la principale révolution a été diététique. Certains pédiatres aux USA, en France, en Allemagne et en Scandinavie, dont le plus combatif et le plus connu internationalement est le Français Henri Lestradet (1920-1997), mirent en question la pensée unique qui sévissait depuis des décennies en imposant la prescription de régimes hypoglucidiques, hyperlipidiques et hyperprotidiques, fixes d'un jour à l'autre, souvent pesés, et préconisèrent une alimentation normale et flexible en fonction de l'activité physique⁴⁻⁶. Ceci nécessitait la prise en charge du traitement par les enfants diabétiques eux-mêmes ou par leurs parents, notamment en mesurant plusieurs fois par jour le sucre urinaire afin de pouvoir adapter les doses d'insuline quotidiennement, alors que la plupart des médecins prescrivait des doses fixes d'une consultation à l'autre. C'était le début de ce qu'on appellera bien plus tard l'éducation à l'autosurveillance et à l'autotraitement. Henri Lestradet appliqua sa façon plus physiologique de traiter le diabète infantile à travers des colonies éducatives nées en 1953 en France pour se développer ensuite dans d'autres pays⁷, et la création d'une véritable école du diabète, appelée « l'Aide aux Jeunes Diabétiques » (AJD) qui se fait connaître par son Bulletin. C'est toujours un modèle du genre (<http://www.diabete-france.net/>).

Le combat d'Henri Lestradet se répandit à travers le monde, pour la liberté des jeunes diabétiques contre les mandarins de la diabétologie qui, au mépris de tout libre-examen et de toute preuve scientifique, se sentaient investis par la « vérité » révélée et lançaient des « fatwahs » ou excommuniaient les pédiatres « hérétiques ». On ne pouvait pas goûter aux fruits de l'arbre de la science... (Figure 1). Nous avons connu ce choc parfois guerrier en Belgique dans les années 70, alors que nous avons pourtant prouvé par une étude de covariance l'absence de relations entre les ingesta et la glycosurie si l'insuline était adaptée quotidiennement⁸. A cette époque, proposer aux jeunes diabétiques une alimentation comportant 50 % de

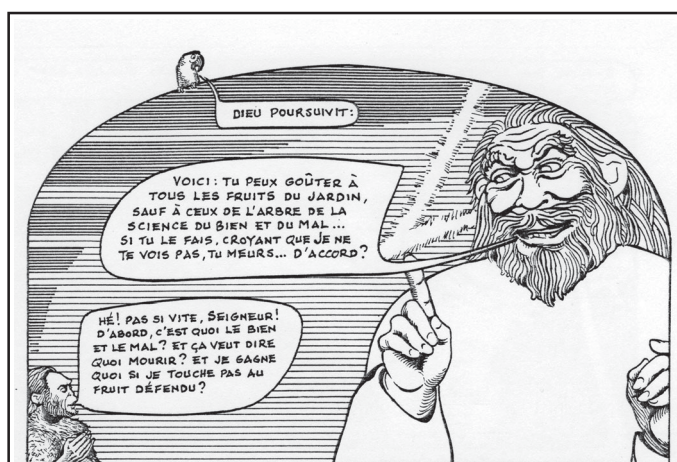


Figure 1 : L'arbre de la science du bien et du mal. Extrait des "Profanes écritures selon frère Henri", par Henry Dorchy

calories d'origine glucidique était un péché. En plus, les internistes diabétologues avaient la certitude que les pédiatres étaient seulement des prescripteurs de biberons et qu'eux étaient seuls compétents pour le traitement des diabètes, y compris celui des enfants. Cet état de chose, à l'image française, nous a fait créer une association de défense des intérêts des enfants diabétiques « Les Jeunes et le Diabète ». Depuis quelques années, la tendance à la restriction glucidique plus ou moins sévère et à la fixation des ingesta est pratiquement abandonnée, même par les diabétologues pour adultes qui suivent encore trop souvent les enfants et les adolescents diabétiques. Il faudra attendre 1979 et 1986 pour que l'« American Diabetes Association », par son comité sur la nutrition, établisse des recommandations conseillant une alimentation normale et flexible pour les sujets diabétiques⁹.

Hélas ! dans les années 2000 certains diabétologues refont peser l'alimentation en croyant, à tort, qu'il existe une relation linéaire entre une unité d'insuline et la métabolisation de 10 à 15 grammes de glucose. Ceci est faux puisque la sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline augmente considérablement à l'effort, ce qui n'est pas le cas des récepteurs hépatiques à l'insuline. Donc, au cours de l'exercice musculaire, l'insulinémie baisse, ce qui fait libérer le glucose hépatique, et, comme la moindre insulinémie est plus active au niveau musculaire, le glucose issu du foie pénètre dans les muscles. C'est une fâcheuse régression antiphysiologique qui porte abusivement le nom d'« insulinothérapie fonctionnelle ». Il est inutile et fastidieux de compter précisément le contenu de l'alimentation en glucides¹⁰.

ANNEES 1970-1980 : IMPORTANTS PROGRES DANS LA COMPREHENSION ET LE TRAITEMENT DU DIABETE DES ENFANTS

Dans les années 70 et 80, les connaissances fondamentales et cliniques dans le domaine de la diabétologie ont bénéficié de développements considérables avec de nombreuses retombées pratiques dans le traitement et le suivi des enfants et adolescents diabétiques insulino-dépendants. Le

diabète des jeunes est une maladie auto-immune¹¹ déclenchée par des facteurs de l'environnement (virus, toxiques alimentaires), chez des sujets génétiquement prédisposés (liaison aux loci HLA-DR et DQ). Le prédiabète est détectable par des marqueurs génétiques, immunologiques (anticorps anti-îlots de Langerhans et autoanticorps anti-insuline) et métaboliques (hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse). Le Registre Belge du Diabète sera créé en 1989 dans le but de rechercher les marqueurs génétiques et immunologiques de diabète de type 1 et de prédiabète chez les apparentés au premier degré¹². Au milieu des années 80, des tentatives de prévention du diabète par immunosuppression sont essayées, mais le bénéfice est délétère et les effets secondaires potentiels forcent à l'abandon. L'épuisement des cellules β peut se mesurer en dosant le peptide C¹³.

Au cours des années 1970, l'adaptation des doses d'insuline se fait essentiellement d'après des analyses d'urine¹⁴. Pour estimer semiquantitativement la glycosurie par le Clinitest®, il fallait introduire 2 gouttes d'urine et 10 gouttes d'eau dans un tube à essai, plus le comprimé de Clinitest®, attendre 15 secondes après la fin de la réaction, comparer la couleur obtenue avec celle d'une échelle colorimétrique. Le degré de contrôle métabolique était estimé d'après les glycosuries et des paramètres cliniques¹⁵.

Les bandelettes Dextrostix® donnent une vague estimation de la glycémie à partir d'une goutte de sang prélevée douloureusement au bout des doigts avec un vaccinostyle¹⁶. La coloration de la bandelette est comparée à une échelle colorimétrique. Le premier lecteur de glycémie est apparu en 1971 ; c'était le « *Ames Reflectance Meter*® ». Dans les années 1980, les lecteurs de glycémies se miniaturisent, deviennent fiables, permettent un meilleur contrôle du diabète. Les autopiéteurs rendent l'autosurveillance glycémique presque indolore. En Belgique, ce n'est qu'à partir de 1987 que les mesures de la glycémie vont supplanter les analyses d'urine. En effet, ce n'est qu'alors que sera créé, par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI), une convention offrant la gratuité de l'autosurveillance glycémique aux patients.

A partir de 1977-8, le contrôle glycémique se mesure « objectivement » grâce à l'hémoglobine glycosylée ou glyquée¹⁷ dont le dosage n'est malheureusement toujours pas standardisé, faute d'étalon.

Jusqu'au milieu des années 1970, les injections d'insulines animales se font avec des seringues en verre qu'il faut nettoyer et stériliser, avec une aiguille de 2,5 cm, chaque jour. Ensuite ne seront plus utilisées que des seringues jetables en plastique. Les insulines animales se purifient avant de devenir humaines par génie génétique dans les années 1980. Elles diminuent la production d'anticorps¹⁸ et ne provoquent quasiment plus de lipodystrophies atrophiques. La multiplication des injections d'insuline, facilitée par l'apparition des stylo-injecteurs, permet d'adapter l'insulinothérapie à

l'alimentation, et non plus l'inverse, ce qui est plus physiologique.

Au début des années 1980, l'utilisation des pompes à insuline, simples pousse-seringues, est surtout un effet de mode dans le monde médical, mais n'a pas eu de succès chez les enfants diabétiques qui rejettent une prothèse externe. Hélas ! au cours des années 2000 l'engouement de certains diabétologues, y compris les pédiatres, pour les pompes s'accélère, même si on ne parvient pas à prouver une meilleure HbA1c dans des populations non sélectionnées¹⁹⁻²¹.

Les injections d'insuline ne doivent pas de faire près des muscles soumis à une activité physique intense pour éviter les hypoglycémies. Les performances physiques sont liées au degré du contrôle²².

En 1977, avant le dosage de l'hémoglobine glyquée, existait toujours une controverse sur la relation entre le contrôle métabolique et les complications du diabète. Certains, notamment en Belgique, affirmaient cette relation^{23,24} alors que d'autres la niaient²⁵. Les complications oculaires, rénales et neurologiques peuvent être dépistées à un stade précoce subclinique, encore réversible par l'amélioration du contrôle glycémique, en utilisant des méthodes sensibles : angiographie rétinienne, micro-albuminurie, vitesses de conduction nerveuse²⁶.

Les greffes du pancréas entier se multiplient avec des succès grandissants chez les patients qui doivent avoir une greffe rénale, à cause d'une insuffisance rénale due à un mauvais contrôle métabolique, et donc de toute façon subir les effets secondaires importants des immunosuppresseurs.

ANNEES 1990-2000 : STAGNATION DES PROGRES THERAPEUTIQUES MAIS ETUDES SUR L'HbA1c : DCCT ET « HVIDØRE STUDY GROUP ON CHILDHOOD DIABETES »

A la fin des années 1990, le traitement des jeunes diabétiques, dans ses grandes lignes, est le même que 10 ans plus tôt. D'ailleurs, le premier traité français de diabétologie pédiatrique que Paul Czernichow à Paris, et moi à Bruxelles, avons coordonné et publié en 1989 n'est pas démodé et les principes du traitement insulinique sont toujours d'actualité en 2009²⁷.

Avec les moyens médicaux disponibles en 1989, on savait - et ceci a été rendu public par la déclaration de Saint-Vincent - qu'en soignant mieux les sujets diabétiques, on pouvait réduire, en 5 ans, d'un tiers les cas de cécité et d'insuffisance rénale, de moitié les amputations, réduire considérablement les maladies cardio-vasculaires, normaliser toutes les grossesses des mères diabétiques. A condition de bien soigner les patients diabétiques et de leur donner accès à des soins de qualité indépendamment de leurs revenus financiers. Pour les enfants diabétiques, il est spécifié

qu'ils doivent être suivis par des spécialistes en pédiatrie et en diabétologie, c'est-à-dire par des pédiatres diabétologues. Des recommandations nationales et internationales concernant la prise en charge des enfants et des adolescents ont été publiées dans le but d'appliquer la déclaration de Saint-Vincent²⁸, mais il faut vaincre les inerties des politiciens rivaux à leur équilibre budgétaire immédiat (le financement aujourd'hui de l'éducation des patients diabétiques ne sera rentable que des années plus tard grâce au coût des complications invalidantes évitées), et les blocages des médecins qui ignorent parfois qu'ils ne peuvent pas être compétents dans tout (où est le guide Michelin de la médecine... ?). Or, on dispose d'un marqueur objectif du risque de complications : l'hémoglobine glyquée ou HbA1c).

En Belgique, depuis 1997 (avec adaptation en 2007), l'INAMI reconnaît comme centres de diabétologie pédiatrique ceux qui suivent plus de 60 enfants et adolescents de moins de 18 ans, par une équipe pluridisciplinaire d'éducation à l'autosurveillance et à l'autotraitement, comprenant au moins un(e) pédiatre-diabétologue, un(e) infirmier(e) spécialisé(e), un(e) diététicien(ne), un(e) psychologue, un(e) assistant(e) social(e), une secrétaire. De facto, il y en a 13 pour le pays, ce qui est sans doute suffisant, mais, en 2005, 800 enfants diabétiques de moins de 18 ans, sur les 2600 recensés, étaient encore suivis dans des centres de diabétologie pour adultes ! L'INAMI, par la convention de diabétologie pédiatrique

permet aux enfants diabétiques d'avoir le meilleur encadrement (para)médical, en qualité (spécialistes en pédiatrie et en diabétologie) et en quantité (3 fois plus de personnel que dans la convention pour adultes pour s'occuper des enfants et des adolescents diabétiques), sans compter la possibilité de se rendre sur les lieux de vie, école ou domicile (Tableau 1). La nouvelle législation de 2008 oblige les responsables des centres de diabétologie pour adultes à expliquer l'existence et la spécificité des centres pédiatriques. Les centres pour adultes ne pourront plus qu'exceptionnellement suivre un enfant diabétique, après justification écrite lors de la demande de convention signée par le patient ou son représentant légal. Sera-ce appliqué ?

Les moyens thérapeutiques à disposition dans les années 1990 pouvaient permettre l'obtention d'un bon contrôle glycémique, donc d'une hémoglobine glyquée la plus proche possible des valeurs normales, afin d'éviter des complications invalidantes à long terme, mais aussi les hypoglycémies sévères à court terme. L'étude américaine *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) a prouvé, chez des patients diabétiques insulino-dépendants, âgés de 13 à 39 ans au début de l'étude, qu'en gagnant 2 % d'HbA1c sur une durée moyenne de 6,5 ans ($\approx 7\%$ versus $\approx 9\%$; limite normale supérieure = 6 %), on réduisait le risque de rétinopathie de 76 %, de neuropathie de 60 %, de néphropathie de 54 %²⁹. Toutefois, le risque d'hypoglycémies sévères est multiplié par trois. Dans

Tableau 1 : Différences entre les équipes des centres de diabétologie conventionnés par l'INAMI pour les enfants et les adultes

	Convention pour enfants & adolescents de <18 ans	Convention pour adultes
Forfait mensuel par patient versé par l'INAMI aux centres conventionnés	Au 1 ^{er} juillet 2007 : 162,77 •	Au 1 ^{er} octobre 2008 : 113,89 •, soit près de 49 en moins que dans la convention pédiatrique
Personnel exigé de par les conventions de l'INAMI. Ceci doit être respecté par les dirigeants hospitaliers. Sinon, ils perdent la convention. Le personnel dépend du chef du service de diabétologie	Pour 60 enfants et adolescents diabétiques de type 1	Pour 60 patients répondant aux critères du groupe 1 auquel sont assimilés les enfants de moins de 18 ans conventionnés dans un centre pour adultes. Pour les groupes 2 et 3 les forfaits sont moindres
Diabétologue	Pédiatre : 0,3 équivalent temps-plein (ETP)	Interniste : 0,11 ETP, soit près de 3 fois moins que dans la convention pédiatrique
Infirmière	0,45 ETP. L'infirmière est spécialisée en pédiatrie et en diabétologie et peut se rendre à l'école, etc	Infirmière et/ou diététicienne et/ou coordinateur: 0,3 ETP, soit moins de la moitié de l'encadrement de la convention pédiatrique
Diététicienne	0,2 ETP. La diététicienne est spécialisée en pédiatrie	
Psychologue	0,1 ETP. La consultation est gratuite. La psychologue fait partie intégrante de l'équipe de diabétologie	0 Les consultations sont payantes
Assistante sociale	0,05 ETP. Son rôle est particulièrement important dans les milieux défavorisés	0
Secrétaire	0,1 ETP	0,04 ETP, soit plus de 2 fois moins que dans la convention pédiatrique
Total personnel pour 60 enfants	1,2 ETP	0,41 ETP soit 3 fois moins de personnel que dans la convention pédiatrique

le groupe des adolescents au traitement dit « intensif » inclus dans l'étude DCCT, les résultats étaient moins bons en termes d'HbA1c moyenne, environ 8 % (soit ≥ 1 % de plus que dans la cohorte totale), alors que le groupe des adolescents au traitement « conventionnel » atteignaient ≥ 10 % d'HbA1c³⁰.

Dès 1994, nous avons montré qu'on pouvait obtenir une HbA1c proche de 7% aussi bien avec une insulinothérapie à 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines « humaines » dans une seringue qu'avec une insulinothérapie basale-prandiale³¹. Ceci a provoqué une polémique à travers la revue américaine *Diabetes Care* qui a publié les « recettes de Dorchy expliquant l'intrigante efficacité du traitement belge conventionnel³² »...

En 1994, un groupe d'étude pédiatrique international (le « *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes* ») a été créé pour discuter des stratégies qui pourraient améliorer la qualité des soins aux enfants et adolescents diabétiques afin d'éviter des complications qui ne sont manifestes qu'au-delà de l'âge pédiatrique, mais qui se sont préparées à bas bruit dès l'enfance en cas de traitement ne diminuant pas l'hémoglobine glyquée à des valeurs protectrices. Le nom « *Hvidøre* » est celui de l'endroit où se réunit ce groupe d'étude de diabétologues pédiatres, au Danemark. Au départ, c'est un groupe international comprenant 22 centres de diabétologie pédiatrique de 18 pays

industrialisés en Europe, en Amérique du Nord et au Japon. Dans les années 1990, ce groupe a réalisé deux comparaisons internationales des taux d'hémoglobine glyquée obtenus dans chaque centre de diabétologie pédiatrique, la première en 1995 chez tous les enfants diabétiques âgés de 0 à 18 ans, la deuxième fois en 1998 chez tous les adolescents diabétiques âgés de 11 à 18 ans de 21 centres de diabétologie de 17 pays parmi les 18 de l'étude précédente, le centre américain ayant déclaré forfait³³⁻³⁷. Le dosage de l'hémoglobine glyquée était centralisé au Danemark pour standardiser le dosage (moyenne des valeurs normales = 5,4 % ; limite supérieure des valeurs normales = 6,3%, donc un peu plus haute que dans l'étude américaine DCCT, 6 %), et éviter les « tricheries ».... D'autres facteurs que l'HbA1c ont été analysés pour déterminer ce qui pouvait influencer les taux d'hémoglobine glyquée. Dans la deuxième comparaison, chez les adolescents, un questionnaire validé dans toutes les langues concernées, explorant le bien-être, a également été joint. Les résultats montrent que le taux moyen d'HbA1c, après contrôle des variables confondantes, est insuffisant : 8,6% en 1995 et 8,7% en 1998 (Figure 2). Les taux les plus bas sont obtenus à Bruxelles à l'HUDERF, alors que plus de 90% des patients ont une insulinothérapie en 2 injections d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue. Le nombre d'injections d'insuline par jour (2 ou ≥ 4 jour) n'induit pas nécessairement une meilleure HbA1c. Il est inexact d'assimiler une insulinothérapie en 4 injections à un

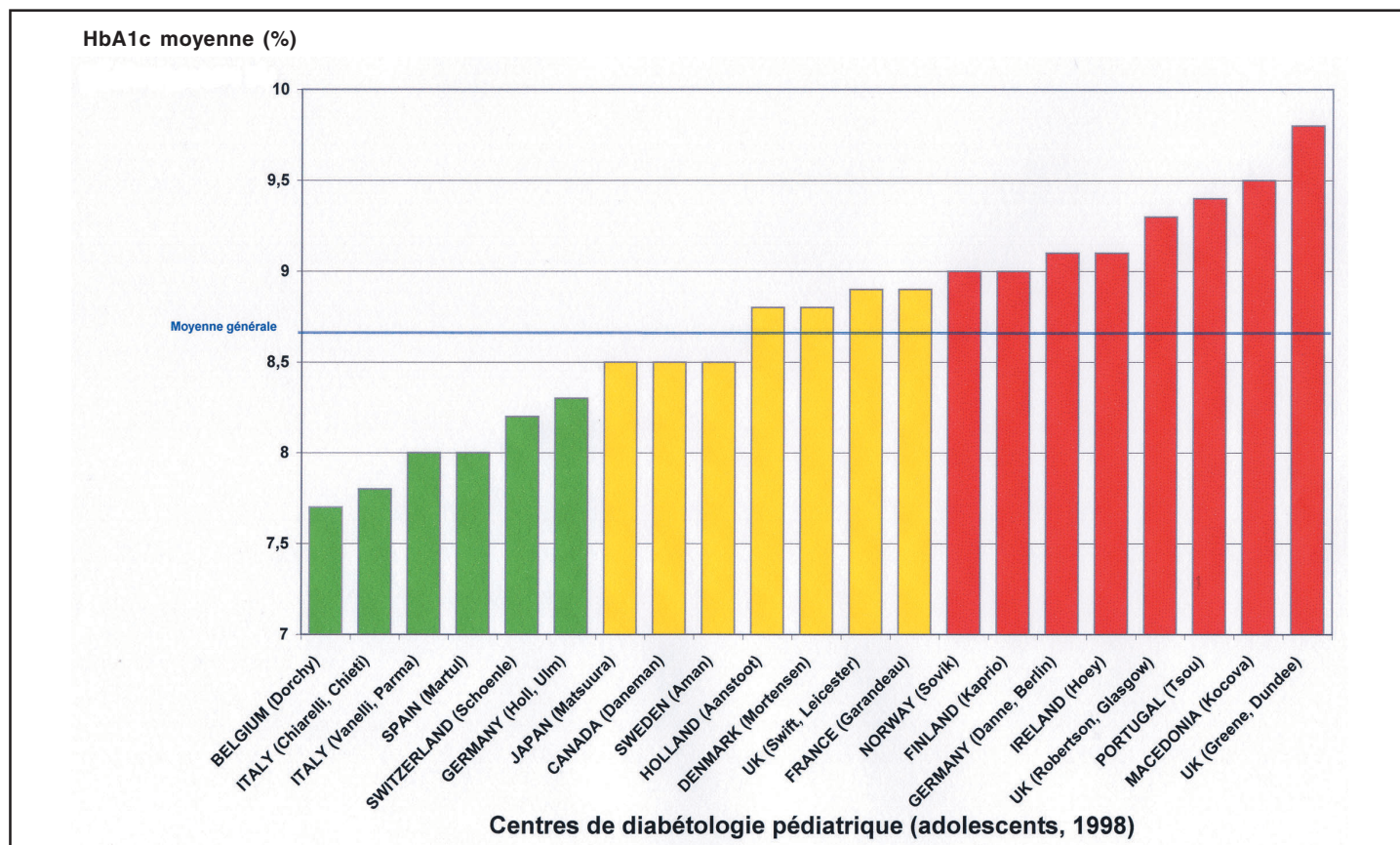


Figure 2 : Comparaison des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la deuxième étude du Hvidøre Study Group (1998) qui concernait 2.101 adolescents âgés de 11 à 18 ans, issus de 21 centres de diabétologie pédiatrique de 17 pays industrialisés³⁵. La limite supérieure des valeurs normales pour l'HbA1c est 6,3%. Les barres les plus courtes correspondent aux meilleurs résultats qui sont ceux de l'équipe bruxelloise. Les centres en vert ont des résultats inférieurs à la moyenne et les centres en rouge des résultats supérieurs à la moyenne.

« traitement intensif » et une insulinothérapie en 2 injections à un « traitement conventionnel non intensifié ». En effet, le choix de multiples injections d'insuline, non associé à une éducation intensive correcte et à l'application des recommandations, n'a pas d'effet favorable sur l'HbA1c. Un mélange individualisé dans une seringue d'une insuline rapide et d'une insuline à action intermédiaire donne de meilleurs résultats, en termes d'HbA1c, que les mélanges standard qu'on peut employer dans un stylo-injecteur. La raison est qu'on ne peut pas adapter séparément les 2 composants du mélange, et donc faire du sur mesures. Les adolescents et surtout les adolescentes doivent faire attention, s'ils recourent à une insulinothérapie en ≥ 4 injections, à ne pas voir augmenter excessivement leurs doses d'insuline et leur poids. Les centres de diabétologie pédiatriques qui obtiennent les meilleurs résultats glycémiques (protecteurs vis-à-vis des complications potentiellement invalidantes) sont aussi ceux qui protègent au mieux leurs patients des hypoglycémies sévères. Une meilleure HbA1c est associée à moins de soucis et à un meilleur bien-être chez les adolescents. Les résultats obtenus à l'HUDERF lors de l'étude de 1995 ont été publiés séparément³⁸. Une revue de la littérature par Rosilio et al³⁹ confirme que les meilleurs taux d'HbA1c proviennent de l'équipe de l'HUDERF.

ANNEES 2000-2010 : ANALOGUES DE L'INSULINE, MESURE CONTINUE DE LA GLYCEMIE ET POMPES, GREFFE D'ÎLOTS, PREVENTION DU DIABETE

En modifiant la structure de l'insuline humaine (d'où le mot « analogue »), des chercheurs sont parvenus à créer des insulines monomériques qui agissent, grosso modo, 2 fois plus vite et 2 fois moins longtemps que l'insuline humaine de type 1⁴⁰. En conséquence, ils peuvent même être injectés immédiatement après un repas, ce qui est très pratique. Sur le marché belge, on dispose des analogues ultrarapides lispro ou Humalog® (de Lilly), asparte ou NovoRapid® (de Novo Nordisk), glulisine ou Apidra® (de Sanofi Aventis). Ils ont une pharmacocinétique et des effets métaboliques similaires, avec une variabilité intraindividuelle de résorption de 10 à 20 %, comme pour l'insuline humaine. Ils maîtrisent mieux l'hyperglycémie postprandiale.

Les chercheurs ont produit des analogues de l'insuline à action retardée pour obtenir une action plus plane et plus reproductible d'un jour à l'autre⁴⁰. Depuis janvier 2004, on dispose sur le marché belge d'un analogue à longue durée d'action qui est l'insuline glargine ou Lantus® (de Sanofi Aventis). Novo Nordisk a créé un autre analogue à action retardée, la detemir ou Levemir®, remboursée par l'INAMI depuis novembre 2005. La Lantus® est injectée à pH 4, ce qui provoque des micro précipitations sous-cutanées à pH neutre et un ralentissement de l'absorption. La Levemir® est injectée à pH neutre, mais elle se fixe sur l'albumine après adsorption, ce qui retarde son action et la stabilise. La durée d'action de la detemir comme de la glargine est proche de 24h. L'action de la Levemir® est significativement plus reproductible que celle de la Lantus®, qui elle-même a un meilleur coefficient de variation pharmacocinétique que l'insuline humaine à action retardée NPH⁴¹.

Lorsqu'on modifie la structure de l'insuline humaine pour créer des analogues, il faut s'assurer du fait qu'ils ne soient pas (potentiellement) mitogènes. En 2000, Kurtzhals et al⁴² ont testé in vitro la potentialité mitogène de la lispro, l'asparte, la glargine et la detemir, par rapport à l'insuline humaine et à un analogue (B10Asp) qui n'a jamais été commercialisé, car il est carcinogène (tableau 2). Les résultats montrent que la glargine se fixe 6 à 8 fois plus sur le récepteur de l'IGF-I que l'insuline humaine, soit un peu moins que l'analogue B10Asp. L'IGF-I médie l'action de l'hormone de croissance et stimule les mitoses. La conclusion est : « *The safety implications of the increased growth-stimulating potential of insulin glargine are unclear* ». Le risque de cancer lié à la Lantus® doit être confirmé, mais certaines études récentes sont inquiétantes^{43,44}. La Lantus® est aussi suspectée d'aggraver la rétinopathie diabétique⁴⁵. Toutefois, il semble que tous les analogues ont une activité IGF-I-like, mais à des degrés divers⁴⁶. C'est une raison supplémentaire pour que la production d'insuline humaine, dont le profil d'action est intéressant dans l'insulinothérapie à 2 ou ≥ 4 injections⁴⁰, ne soit pas arrêtée comme l'envisagent certaines firmes dans un but de lucre.

Les voies alternatives de l'administration d'insuline (orale, transdermique, nasale) ont échoué.

Tableau 2 : Liaison des analogues de l'insuline aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-I, et potentialité mitogène in vitro, en comparaison avec l'insuline humaine.

	Affinité pour le récepteur de l'insuline (%)	Dissociation du récepteur de l'insuline (%)	Affinité pour le récepteur de l'IGF-I (%)	Potentialité mitogène (%)
insuline humaine	100	100	100	100
B10Asp	205 ± 20	14 ± 1	587 ± 50	975 ± 173
asparte B28	92 ± 6	81 ± 8	81 ± 9	58 ± 22
lispro	84 ± 6	100 ± 11	156 ± 16	66 ± 10
detemir	46 ± 5	204 ± 9	16 ± 1	≈ 11
glargine	86 ± 4	152 ± 13	641 ± 51	783 ± 132

Un système d'inhalation par voie pulmonaire a donné des résultats intéressants, mais le risque d'altération pulmonaire à long terme a conduit l'industrie pharmaceutique à interrompre les programmes de développement.

La technologie des lecteurs de glycémie pour l'autosurveillance à domicile a considérablement évolué, mais il reste des sources d'erreurs qui doivent être identifiées^{47,48}. Des systèmes de mesure en continu du glucose par voie sous-cutanée sont proposés sans qu'on puisse démontrer une influence bénéfique sur l'HbA1c par rapport à l'autosurveillance glycémique intermittente⁴⁹. Un problème majeur est que le pic de concentration de glucose dans le liquide interstitiel se produit jusqu'à 45 minutes après le pic sanguin. Pour développer une mesure continue de la glycémie de façon non invasive optiquement ou par voie transdermique, une dizaine de technologies sont ou ont été essayées (infrarouges, spectroscopie, etc)⁵⁰. Toutefois, aucun de ces appareils ne remplit les critères adéquats pour une utilisation clinique.

Certains capteurs du glucose interstitiel transmettent leur information par radio-fréquence à un moniteur qui permet de lire la glycémie en temps réel disent les fabricants, mais en fait avec un décalage puisque le glucose n'est pas mesuré directement dans le sang. Le capteur peut aussi donner ses informations glycémiques à une pompe à insuline. Même s'ils sont commercialisés, ces systèmes ne peuvent pas fonctionner sans l'intervention intellectuelle et manuelle du patient. Les algorithmes d'adaptation des doses d'insuline injectées par la pompe en fonction des glycémies envoyées par le capteur sont loin d'être satisfaisants. Quid de l'activité physique ? Le moniteur idéal pour la mesure continue du glucose est difficile à atteindre, et la boucle est loin d'être fermée entre le capteur de glucose et la pompe à insuline⁵⁰.

Depuis la première greffe du pancréas en 1966, près de 25.500 transplantations ont été réalisées dans le monde. Elles se font quasiment exclusivement chez des patients à qui on doit greffer un rein pour insuffisance rénale, ce qui ne se produit pas à l'âge pédiatrique. Le traitement immunosuppresseur à vie provoque beaucoup d'effets secondaires (hypercholestérolémie, hypertension, infections, cancer, ulcères des muqueuses, toxicité rénale, etc). La survie du greffon à 1 an atteint 87%, à 5 ans, 72%. Est-ce que la transplantation des îlots de Langerhans est une option pour les enfants diabétiques ? Non répond le Prof Shapiro, célèbre pour le « protocole d'Edmonton » qui a obtenu les meilleurs résultats dans la transplantation d'îlots avec un traitement immunosuppresseur sans corticoïdes⁵¹. Il écrit que l'insulinothérapie « split mixed or basal/bolus insulin provides an excellent treatment option » et il fait référence à notre groupe à Bruxelles⁵² et à celui de Johnny Ludvigsson en Suède⁵³...

Pourra-t-on guérir le diabète par la greffe de cellules souches, notamment de la moëlle osseuse ?

Très récemment, un espoir a été soufflé par une étude brésilienne, supervisée par le Prof Richard Burt de la Northwestern University de Chicago, ayant inclus 23 patients atteints de diabète de type 1⁵⁴. Ils ont d'abord reçu une injection d'une combinaison de produits (dont un facteur de croissance de la moëlle osseuse), destinée à faire migrer les cellules souches de la moëlle dans la circulation sanguine. Après avoir été recueillies à partir du sang, ces cellules ont été soumises à une purification cellulaire en laboratoire, puis réinjectées aux patients. Mais avant de recevoir cette perfusion, tous avaient été soumis durant 5 jours à un traitement immunosuppresseur. Les patients ont pu se passer d'injections d'insuline durant 14 à 52 mois. L'un d'entre eux a pu rester sans insuline pendant 4 ans ! Bien sûr, cette étude demande à être confirmée. Par ailleurs, le traitement immunosuppresseur a présenté une certaine toxicité au niveau des gonades.

Les autres essais de guérison du diabète de type 1 n'aboutissent pas à l'heure actuelle : transformation de diverses cellules souches adultes ou embryonnaires en cellules β , pancréas bio-artificiel, clonage thérapeutique, thérapie génique, etc.

Plusieurs expérimentations s'efforcent de favoriser la rémission au début du diabète par immunosuppression transitoire avec l'anticorps monoclonal anti CD3⁵⁵, par immunothérapie avec la Gad65⁵⁶, etc. Aucune guérison n'est en vue.

La prévention primaire du diabète dépend de l'identification des agents de l'environnement impliqués dans le déclenchement du mécanisme auto-immun responsable de la destruction des cellules β chez les individus prédisposés : vaccination contre les virus diabétogènes⁵⁷ (rubéole congénitale, etc) ; éviction de certaines protéines du lait de vache (sérum albumine bovine, A1 β -caséine, etc^{58,59}) en donnant exclusivement le sein ou des diètes semi-élémentaires (Nutramigen®, Alfaré®) pendant les premiers mois de vie chez les enfants de mère ou de père diabétique ; éviction des nitrites, nitrates et nitrosamines (eau et légumes contaminés, viandes fumées), etc ; suppléments en vitamine D pour les femmes enceintes diabétiques et leur nourrisson⁵⁹⁻⁶¹.

CONCLUSION : PAS DE DOGMATISME

En 2009, la guérison du diabète de type 1 n'existe pas et il est impossible de la prédire. Ce qui est certain, c'est que les complications potentiellement invalidantes peuvent être prévenues en maintenant une HbA1c < 7%, ce qui est possible avec les moyens thérapeutiques actuels. Seul le résultat compte.

Une troisième comparaison internationale des taux d'HbA1c chez des adolescents diabétiques âgés de 11 à 18 ans, a été organisée en 2005 par le *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes* dans 21 centres de diabétologie pédiatrique 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 ; la France était absente)¹⁹. 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)*. 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 %). La moyenne des taux d'HbA1c des 2062 adolescents est 8,2% (Figure 3). Pour comparer les résultats des 3 études (1995, 1998, 2005), des méthodes statistiques complexes ont été utilisées¹⁹. Il en ressort que l'HbA1c moyenne n'est pas statistiquement différente à 10 ans d'intervalle : 1995 : 8,5% ; 1998 : 8,7% ; 2005 : 8,6%. Et ceci alors qu'en 2005, 44% des patients ont une insulinothérapie basale-prandiale et 16% une pompe à insuline ! En plus, dans les études de 1995 et 1998, les analogues de l'insuline n'existaient pas ! L'étude de 2005 montre que les taux d'HbA1c significativement les plus bas sont obtenus par 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue, devant l'insulinothérapie basale-prandiale et les pompes. Les taux d'HbA1c significativement les plus hauts sont attribués au système à 2 injections avec des mélanges tout faits d'insuline pour stylo-injecteurs (Mixtard®, NovoMix®, etc) La Belgique, représentée par la clinique de diabétologie de l'HUDERF, obtient

une fois encore les meilleurs résultats en termes d'HbA1c.

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^{32,40,52}. 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 ≥ 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

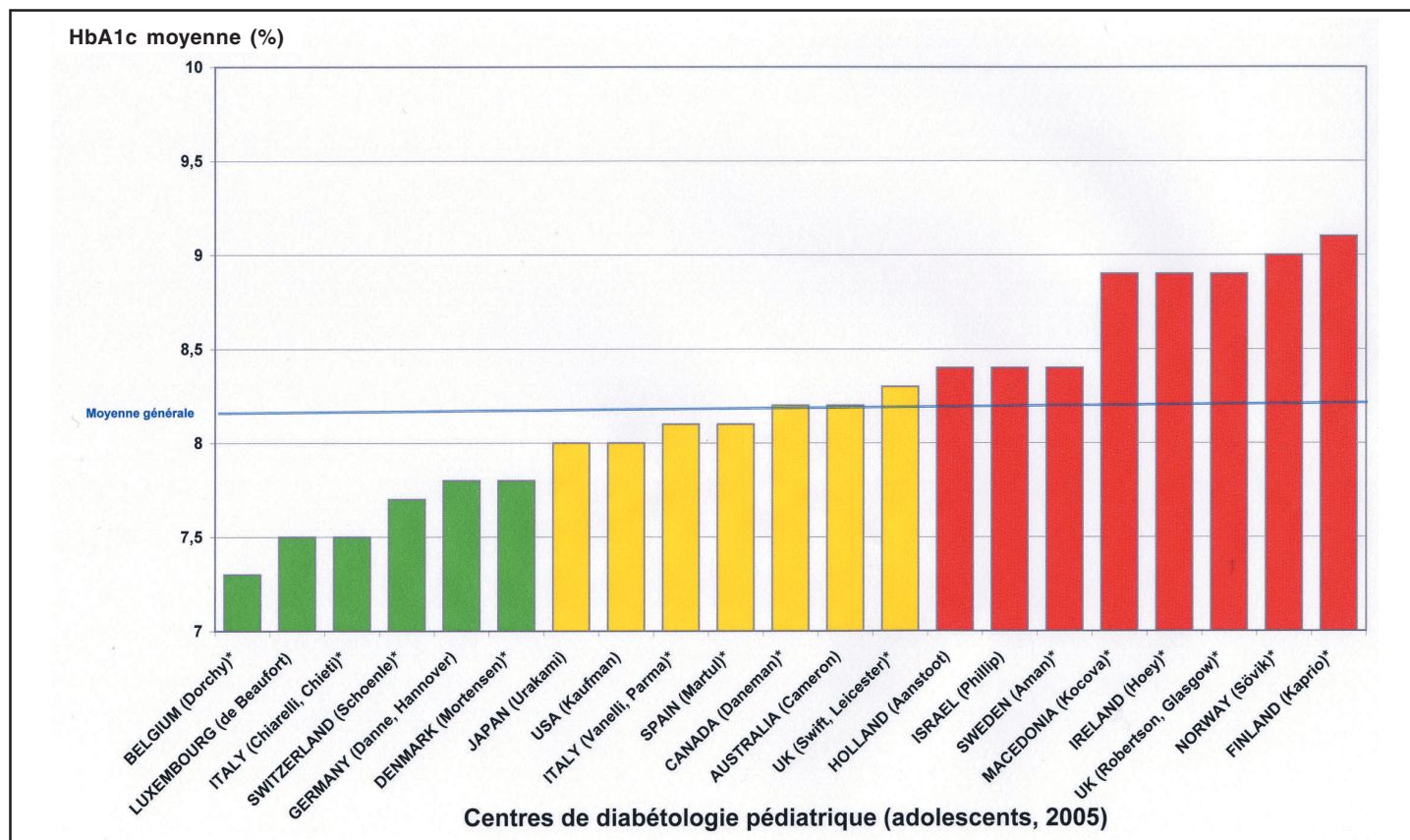


Figure 3 : Comparaison des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la troisième étude du Hvidøre Study Group (2005) qui concernait 2.062 adolescents âgés de 11 à 18 ans, issus de 21 centres de diabétologie pédiatrique de 19 pays industrialisés¹⁹. La limite supérieure des valeurs normales pour l'HbA1c est 6,3%. Les barres les plus courtes correspondent aux meilleurs résultats qui sont ceux de l'équipe bruxelloise. Les centres en vert ont des résultats inférieurs à la moyenne et les centres en rouge des résultats supérieurs à la moyenne. Les astérisques (*) signalent les 14 centres qui ont participé aux deux comparaisons en 1998 et en 2005.

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. Des informations complémentaires sont rassemblées sur le site internet « <http://www.huderf.be/fr/med/diabeto/> ».

Pas de dogmatisme

Il faut éviter tout dogmatisme et ne pas vénérer les nouvelles « religions » dont font partie l'utilisation systématique de multiples injections, de pompes à insuline, d'analogues de l'insuline. Il ne faut pas non plus revenir à une alimentation pesée et croire qu'il existe une relation linéaire entre x unités d'insuline et la métabolisation de y grammes de glucose. Enfin, il est stupide d'adapter uniquement les doses d'insuline d'après des algorithmes simplistes basés sur la glycémie qui précède l'injection. Si on veut connaître le vainqueur de la course de 800 mètres, on le sait à l'arrivée et non pas au départ...

Pas de dépenses publiques inutiles

En Belgique, on peut être fier de l'INAMI qui, via la convention spécifique de diabétologie pédiatrique, offre la possibilité d'une prise en charge optimale et quasi gratuite des enfants et des adolescents diabétiques. Toutefois, devant les résultats de l'étude *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes* prouvant que la pompe est loin d'être la panacée, il est paradoxal que l'INAMI verse mensuellement un supplément, par rapport au forfait de la convention de diabétologie (tableau 1 : 162,77 •), de 148,97 • par patient sous pompe à insuline, soit, au total 311,74 • par patient et par mois! C'est du gaspillage financier dans bien des cas. Un autre gaspillage est le fait que les enfants et adolescents diabétiques, nés après 1993, bénéficient d'allocations familiales majorées, ce qui représente plus de 160 • par mois, alors que le coût du traitement à charge des familles est très faible (ticket modérateur, déplacements). Donc un enfant diabétique sous pompe à insuline coûte près de 480 • par mois à la Société, alors que la pompe est souvent inutile et que les frais à charge des familles sont nettement inférieurs aux allocations familiales majorées ! Celles-ci ne sont justifiées que chez les enfants qui ne vont pas encore à l'école si un des 2 parents doit demander une pause-

carrière. Pour les autres, il serait plus économique de rembourser la totalité des frais (tickets modérateurs, etc) y compris les déplacements vers le centre de diabétologie pédiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paulesco N : Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. CR Soc Biol 1921 ; 85 : 555-9
2. Paulesco N : Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. Arch Int Physiol 1921-1922 ; 17 : 85-109
3. Banting FG, Best CH : The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922 ; 7 : 251-6
4. Lestrade H : Le problème du régime chez les diabétiques. Evolution des conceptions physiopathologiques. Incidences thérapeutiques. Presse Med 1953 ; 61 : 792-6
5. Lestrade H, Dartois AM : L'alimentation spontanée de l'enfant diabétique traité par l'insuline. Presse Med 1960 ; 68 : 1172-4
6. Lestrade H, Dartois AM, Machinot S : L'alimentation spontanée de l'enfant et de l'adolescent diabétique traités par l'insuline. Ann Pediatr 1974 ; 21 : 667-76
7. Dorchy H, Ernould C : Les colonies de vacances pour enfants et adolescents diabétiques. Diabete Metab 1990 ; 16 : 513-21
8. Dorchy H, Mozin MJ, Smets P, Ernould C, Loeb H : Spontaneous variations in food intake and balance of diabetes. A covariance analysis. Acta Paediatr Belg 1977 ; 30: 21-6
9. American Diabetes Association. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus-1986. Diabetes Care 1987 ; 10 : 126-32
10. Smart CE, Ross K, Edge JA, Collins CE, Colyvas K, King BR : Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. Diabet Med 2009 ; 26 : 279-85
11. Dorchy H, Lemiere B, Toussaint D, Gausset P: Anticorps anti-cellules des îlots de Langerhans et anticorps spécifiques d'organes chez les jeunes diabétiques. Relation avec l'âge, le début et la durée du diabète, la sécrétion résiduelle d'insuline et la rétinopathie. Nouv Presse Med 1981 ; 26 : 2795-8
12. Dorchy H : Dépistage, prédiction et prévention du diabète de type 1. Rôle du Registre Belge du Diabète. Rev Med Brux 1999 ; 20 : 15-20
13. Dorchy H, Despontin M, Haumont D, Toussaint D : Sécrétion résiduelle d'insuline endogène chez les jeunes diabétiques. Relation avec la durée du diabète, le contrôle métabolique et la rétinopathie. Arch Fr Pediatr 1982 ; 39: 145-8
14. Dorchy H, Loeb H : Valeur comparée de différents tests semi-quantitatifs pour la détermination de la glucosurie chez les diabétiques. Diabete Metab 1975 ; 1 : 87-9
15. Dorchy H, Loeb H : More on "diabetic control! What is it? J Pediatr 1977 ; 90 : 502-3
16. Dorchy H, Loeb H : Evaluation of a dextrostix scale for hypoglycemia. Helv Paediatr Acta 1974 ; 29 : 565-73
17. Dorchy H, Riedl C : Glycosylated haemoglobin and diabetes control. Acta Paediatr Belg 1980 ; 33 : 195-6
18. Dorchy H, Duchateau J, Bosson D, D'Hooge D : Transfer from purified porcine insulins to semisynthetic human insulins decreases insulin antibodies and circulating immune complexes in diabetic children and adolescents. A two-year follow-up. Diabete Metab 1989 ; 15 : 107-10

19. de Beaufort C, Swift P, Skinner C, et al, the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes : Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? *Diabetes Care* 2007 ; 30: 2245-50
20. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P et al : Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 1594-601
21. Robert JJ, Redon I, Taupin P, Cahané M : Intensifying insulin treatment in type 1 diabetes : evaluation over 10 years in 8176 children and adolescents attending diabetes camps. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl 11) : 65
22. Poortmans J, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H : Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986 ; 7 : 232-5
23. Pirart J : Diabète et complications dégénératives : Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabète Metab* 1997 ; 3 : 97-107, 173-82, 245-56
24. Dorchy H, Toussaint D, De Vroede M, Ernould C, Loeb H : Diagnostic de la rétinopathie diabétique infantile par angiographie fluorescéinique. Description des lésions initiales. *Nouv Presse Med* 1977; 6 : 345-7
25. Malone JI, Van Cader TC, Edwards WC : Diabetic vascular changes in children. *Diabetes* 1977 ; 26 : 673-9
26. Dorchy H : Screening for subclinical complications in type 1 diabetic patients : experience acquired in Brussels. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 ; 1 : 380-403
27. Czernichow P, Dorchy H : Diabétologie pédiatrique. Paris, Doin, 1989
28. Conseil Supérieur du Diabète. Recommandations pour la prise en charge et le traitement des enfants et des adolescents diabétiques : *Diabète Metab* 1992 ; 18 : 361-3
29. 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
30. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 177-88
31. 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
32. Dorchy H : Dorchy's recipes explaining the "intriguing efficacy of Belgian conventional therapy". *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 451-3
33. Mortensen H, Hougaard P, The Hvidoere 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 : 714-20
34. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot H-J, et al for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes : Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabet Med* 1998 ; 15 : 752-9
35. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al for The Hvidoere 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 Hvidoere Study Group. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1342 : 7
36. Hoey H, Aanstoot H-J, Chiarelli F, et al for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes : Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1928-2001
37. Holl RW, Swift PGF, Mortensen HB, et al for The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes : Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type-1-diabetes over 3 years: results from the Hvidoere study group. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 22-9
38. 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
39. 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
40. Dorchy H : Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1275-86
41. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al : Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 1614-20
42. Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, et al : Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000 ; 49 : 999-1005
43. Smith U, Gale EAM : Does diabetes therapy influence the risk of cancer ? *Diabetologia* 2009 ; 52 : 1699-1708
44. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al : Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues : a cohort study. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 1732-44
45. Zib I, Raskin P : Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab* 2006 ; 8 : 611-20
46. Weinstein D, Simon S, Yehezel E, Laron Z, Werner H : Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009 ; 25 : 41-9
47. Dorchy H, Roggemans MP : Improvement of the compliance with blood glucose monitoring in young insulin-dependent diabetes mellitus patients by the Sensorlink system. *Diabetes Res Clin Pract* 1997 ; 36 : 77-82
48. Roggemans MP, Dorchy H, Van Vlaenderen C : Sources d'erreurs dans l'autosurveillance glycémique. *Rev Med Brux* 2003 ; 24 : 77-81
49. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E : Continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 233-40
50. Oliver NS, Toumazou C, Cass AEG, Johnston DG : Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med* 2009 ; 26 : 197-210
51. Hathout E, Lakey J, Shapiro J : Islet transplant: an option for childhood diabetes? *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 591-4
52. Dorchy H : Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 500-7
53. Ludvigsson J, Bolli GB : Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab* 2001 ; 14 ; 292-304

54. Couri CEB, Oliveira MCB, Stracieri ABPL, et al : C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloproliferative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA 2009 ; 301 : 1576-9
55. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al : Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med 2005 ; 23 : 2598-608
56. Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth, et al : GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1909-20
57. Filippi CM, von Herrath MG : Viral trigger for type 1 diabetes. Pros and cons. Diabetes 2008 ; 57 : 2863-71
58. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM : Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. Pediatr Diabetes 2008 ; 9 : 434-41
59. Merriman TR : Type 1 diabetes, the A1 milk hypothesis and vitamin D deficiency. Diabetes Res Clin Pract 2009 ; 83 : 149-56
60. Alfonso A, Liao E, Busta A, Poretsky L : Vitamin D in diabetes mellitus – a new field of knowledge poised for development. Diabetes Metab Res Rev 2009 ; 25 : 417-9
61. Wasserfall C, Atkinson MA : Taking a daily vitamin to prevent diabetes? Diabetes 2009 ; 58 : 24-5

Correspondance et tirés à part :

H. DORCHY
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Clinique de Diabétologie
Avenue J.J. Crocq, 15
1020 Bruxelles
Courriel : hdorchy@ulb.ac.be

Travail reçu le 16 août 2009 ; accepté dans sa version définitive le 9 novembre 2009.