

# Dépistage des complications subcliniques chez les jeunes diabétiques de type 1 : expérience bruxelloise\*

## *Screening for subclinical complications in children and adolescents with type 1 diabetes : experience acquired in Brussels*

**Harry Dorchy**

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

### RESUME

*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 réversibles 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-anevrismes, 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 ; en revanche un retour trop rapide à une bonne hémoglobine glyquée aggrave la rétinopathie. Les facteurs qui prédisposent à l'apparition d'une rétinopathie proliférante sont, outre une mauvaise HbG, le taux de cholestérol et un indice de Quételet trop élevé (2002). 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 liée*

### ABSTRACT

*Clinical studies conducted since the 1970s by the pediatric diabetology group of the Free University of Brussels have demonstrated that screening for subclinical retinopathy, neuropathy, and nephropathy should be started at puberty and at least 3 years after the diabetes diagnosis with the goal of detecting early abnormalities responsible for subclinical disorders that can be reversed by improved metabolic control, thus preventing the occurrence of irreversible potentially incapacitating lesions. A 1974 retinal fluorescein angiography study showed that the development of microaneurysms, which are irreversible lesions, could be preceded by fluorescein leakage due to disruption of the blood-retinal barrier. Risk factors for early retinopathy include: duration of diabetes, age at diagnosis (with younger children having longer times to retinopathy), puberty and sex (with onset one year earlier in girls than in boys), long-term bad metabolic control over several years, high cholesterol levels and excessive body mass index (2002). On the other hand, rapid improvement of diabetic control may worsen diabetic retinopathy (1985). Minimal EEG abnormalities were found in relationship with frequent and severe hypoglycemic comas and/or convulsions, and retinopathy (1979). Desynchronization of action potentials in distal nerve fibers preceded conduction velocity slowing (1981). A single high glycated hemoglobin value was associated with peroneal motor nerve conduction slowing (1985), which was not observed in the femoral nerve (1987). Sympathetic skin response (1996) and statistical analysis of heart rate variability (2001)*

\* Adapté en français et mis à jour d'après un texte publié dans *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)* 2004 ; 1 : 380-403, avec l'autorisation de l'éditeur en chef Zvi Laron.

à un seul dosage élevé d'HbG (1985), ce qui n'est pas le cas dans le nerf crural (1987). La neuropathie du système nerveux autonome peut être diagnostiquée par la réponse cutanée sympathique (1996) et par l'analyse spectrale et statistique de la variabilité cardiaque (2001). La microprotéinurie 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 microalbuminurie et de  $\beta$ -2 microglobulinurie au repos (1976). La microtransferrinurie n'est pas un marqueur plus sensible de la trop grande perméabilité glomérulaire (1984) ; peut-être est-ce le cas de l'excrétion urinaire du sulfate d'héparane (2001). 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, la protéine C-réactive hautement sensible est un indicateur du risque de complications (2005). 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 HbA1c élevée produit le syndrome de la T3 basse (1985) et une déplétion en magnésium (1999). Une HbG élevée ne favorise pas l'infection à *Helicobacter pylori* et vice-versa (2007). Les insulines à action retardée sans protamine provoque une hyperconsommation du complément par la voie alterne (1988-92). L'insulinothérapie basale-prandiale avec des insulines « humaines » est cause d'une prise de poids (1988). Meilleur est le contrôle glycémique, meilleur est le bien-être (1997). L'HbA1c est influencée par la cohésion familiale et l'alexithymie parentale (2008). Les caractéristiques alexithymiques prédisent presque 12% de l'HbA1c (2010).

*Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 87-108*

could have some interest for the diagnosis of early diabetic autonomic neuropathy. Early microproteinuria is of mixed origin, being both glomerular (microalbumin) and tubular ( $\beta$ 2-microglobulin). Exercise testing to exhaustion did not provide additional information than the basal excretion (1976). Microtransferrinuria (1984) and urinary acid glycosaminoglycans output (2001) could also be predictive markers of glomerular dysfunction. Physical training reduced exercise-related proteinuria by half (1988). High levels of serum lipoprotein (a) were not associated with the presence of subclinical complications (1996). On the other hand, ultra sensitive C-reactive protein could be an interesting indicator for the risk of developing early complications (2005). Poor metabolic control was associated with higher levels of triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, and apolipoprotein B (1990). Decreased glutathione peroxidase, glutathione reductase, and of vitamin C levels, denoting moderate oxidative stress, were found (1996), although there was no evidence of increased LDL cholesterol peroxidation (1998). Erythrocytes exhibited increased glycolytic activity, and neutrophils decreased migration, in relationship with metabolic control (1992). The degree of metabolic control influenced serum triiodothyronine levels (1985), magnesium concentrations (1999). *Helicobacter pylori* infection and eradication are not related to HbA1c levels (2007). Insulin therapy could activate the complement pathway if intermediate and long-acting insulin preparations without protamine sulphate are used (1992), and provoke higher BMI in adolescents on 4 insulin injections (1988). Well-being was inversely related to glycated hemoglobin levels (1997). Family cohesiveness and parental alexithymia predict glycemic control (2008). Alexithymia factor explains 11.5% of the HbA1c total variance (2010).

*Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 87-108*

**Key words :** type 1 diabetes, diabetic complications, diabetic children, retinopathy, neuropathy, EEG, nephropathy, lipoproteins, apolipoproteins, lipoprotein (a), C-reactive protein, oxidative stress, glycolytic activity, triiodothyronine, magnesium, *helicobacter pylori*, complement, obesity, well-being, alexithymia

## INTRODUCTION

### Rôle du contrôle glycémique

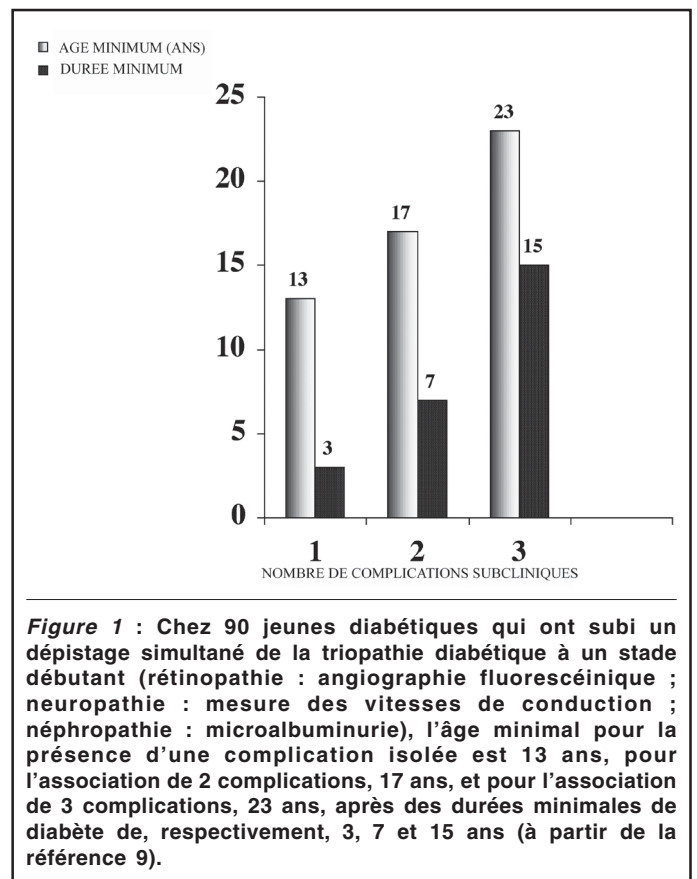
Le traitement du diabète doit permettre au jeune diabétique de mener une vie aussi compétitive que possible sur les plans intellectuel et physique et de la qualité de la vie<sup>1,2</sup>. L'objectif à long terme est d'empêcher le développement de complications vasculaires, rénales, neurologiques, etc. Un bon « contrôle » du diabète, c'est-à-dire le maintien de glycémies proches de la zone normale, peut empêcher ou, en tout cas, freiner l'installation de ces complications potentiellement invalidantes<sup>3-5</sup>, même s'il est possible que certaines complications – la néphropathie et, peut-être, la rétinopathie proliférante – puissent être influencées par des facteurs génétiques<sup>6-8</sup>. Le but est donc de maintenir des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieurs à 7% comme l'a montré l'étude longitudinale DCCT<sup>4</sup>. Dans notre expérience, c'est possible même à l'âge pédiatrique<sup>9-11</sup>.

### Effet de la puberté

Les complications sont exceptionnellement présentes avant la puberté, sauf si le contrôle glycémique a été extrêmement mauvais, comme nous l'avons montré dans le syndrome de Mauriac<sup>12</sup>, mais les années de mauvais équilibre du diabète, qui précèdent la puberté, semblent toutefois contribuer quand même au risque de complications plus tardives quoique de façon non uniforme<sup>13-15</sup>. Dans une étude longitudinale, nous avons montré que plus jeune était l'enfant au moment du début du diabète, plus longue était la durée de diabète sans rétinopathie<sup>16</sup>. Par ailleurs les premières anomalies rétiniennes se produisent un an plus tôt chez les filles que chez les garçons, alors que l'âge d'apparition du diabète n'est pas différent, peut-être parce que la puberté se produit plus tôt chez les filles que chez les garçons<sup>17</sup>. Les changements hormonaux pubertaires jouent un rôle important dans le développement des complications<sup>18</sup>. L'insulino-résistance de la période pubertaire, liée entre autres à l'indice de Quételet, peut aussi favoriser les complications<sup>19</sup>.

### Complications subcliniques

Des études cliniques conduites par notre équipe depuis le début des années 1970, ont montré qu'il fallait rechercher les complications du diabète dès la puberté, et certainement après 3 ans de diabète<sup>9</sup> (Figure 1), à un stade subclinique de troubles fonctionnels précoces, précédant l'apparition de lésions définitives<sup>20,21</sup>. A ce stade initial, elles sont souvent réversibles par l'amélioration du degré de contrôle<sup>22,23</sup>, ce qui est un argument de plus pour les rechercher par des méthodes sensibles (angiographie fluorescéinique rétinienne, vitesses de conduction sensitives et motrices, micro-albuminurie, etc.). Ceci est motivant pour le patient et l'équipe pluridisciplinaire afin de viser aux taux d'HbA1c protecteurs.



Nos travaux de pionniers, avec feu Daniel Toussaint, sur l'utilisation de l'angiographie fluorescéinique dans le diagnostic précoce de la rétinopathie diabétique dans les années 1970, ont stimulé plusieurs équipes de diabétologie pédiatrique dont celle de Bruno Weber qui a lancé, à Berlin en Allemagne, une importante étude prospective sur l'angiopathie des enfants et adolescents diabétiques<sup>24-26</sup>.

### Expérience personnelle

Ce texte résume très succinctement les publications de notre équipe, concernant les complications subcliniques, qui sont à replacer dans leur contexte temporel. Il ne contient pas une revue exhaustive et actualisée de la littérature scientifique. Les articles référencés ont une bibliographie mise à jour au moment de leur publication. Pour la rétinopathie et la neuropathie du système nerveux autonome, nous avons ajouté des données originales non publiées.

Des recommandations concernant les complications micro- et macro-vasculaires ont été publiées par l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* en 2000 et en 2009<sup>27,28</sup>.

## RETINOPATHIE

### Contribution de l'angiographie fluorescéinique

Utilisée pour la première fois en 1961 par Novotny et Alvis<sup>29</sup>, l'angiographie fluorescéinique rétinienne (AFR) est un progrès considérable. Elle

permet la détection d'anomalies précoces invisibles avec un banal fond d'œil tant au niveau des parois vasculaires que de la dynamique circulatoire. La technique que nous utilisons a été décrite ailleurs<sup>30-32</sup>. L'angiographie fluorescéinique double la fréquence du diagnostic de rétinopathie débutante par rapport au simple fond d'œil<sup>33,34</sup>.

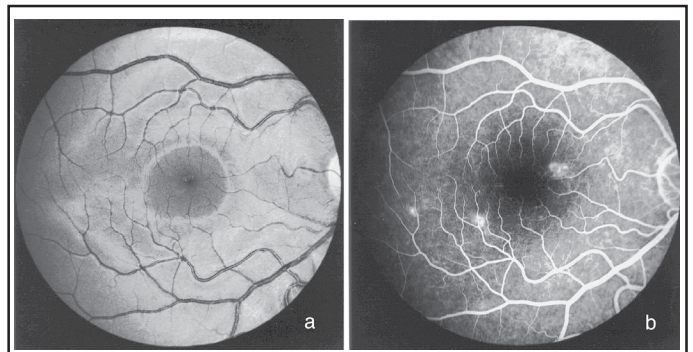
Depuis le début des années 70, nous avons utilisé, systématiquement et annuellement, l'AFR chez les jeunes patients diabétiques de plus de 9 ans (avant cet âge, la collaboration est souvent insuffisante pour obtenir des agrandissements photographiques parfaits) pour documenter les stades débutants de la rétinopathie diabétique, et non plus uniquement chez les sujets dont les lésions rétiniennes sont déjà visibles par l'ophtalmoscopie ordinaire, comme c'est encore trop souvent le cas actuellement. La plupart des ophtalmologues ne se servent de l'AFR qu'en cas de rétinopathie (pré)proliférante pour mieux viser avec leur laser. Notre but est inverse : dépister des anomalies le plus précocement possible pour motiver à faire baisser l'HbA1c et éviter la rétinopathie (pré)proliférante. Quand un ophtalmologue m'écrit « fond d'œil normal, AFR inutile », je réponds que chez un patient qui se plaint de céphalées il faut conclure « radiographie du crâne normale, donc tomodensitométrie et résonance magnétique nucléaire inutiles »...

**Premières anomalies de la rétinopathie diabétique : fuites de fluorescéine et rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne**

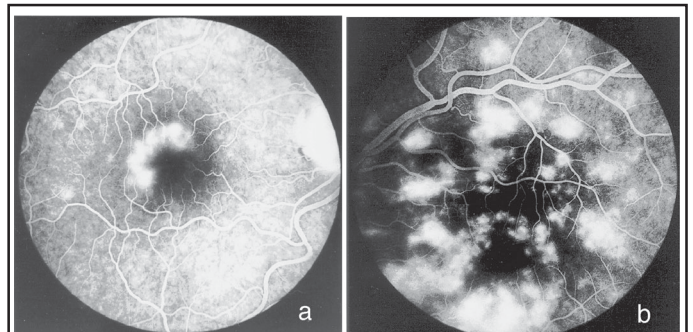
En 1974, dans une étude préliminaire avec feu D. Toussaint nous avons montré, pour la première fois, que les micro-anévrismes, lésions anatomiques irréversibles, pouvaient être précédés par une anomalie caractérisée par l'apparition de fuites de fluorescéine dues à une rupture de la barrière hémato-rétinienne<sup>30</sup> ; nous avons confirmé ce trouble précoce de la perméabilité rétinienne sur de plus grandes séries de patients<sup>16,17,23,31,33-39</sup>.

Les figures 2b et 3a mettent en évidence l'apparition de fuite de fluorescéine, sans autre lésion caractéristique de la rétinopathie diabétique, alors que le fond d'œil en lumière anérythre est normal (Figure 2a). Ces fuites initiales sont différentes de celles, importantes, vues tard, qui sont prédictives d'une évolution rapide vers la rétinopathie (pré)proliférante (Figure 3b) et qui sont une indication de traitement au laser. En quelques jours, les fuites de fluorescéine de la rétinopathie débutante peuvent changer d'endroit et d'intensité<sup>39</sup>. Elles peuvent disparaître par l'amélioration du contrôle glycémique<sup>22</sup>.

L'origine des fuites de fluorescéine résulte d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne qui agit à 2 niveaux : l'épithélium pigmentaire (barrière externe) et les cellules endothéliales des capillaires rétiens (barrière interne)<sup>37</sup>. Ces 2 types cellulaires sont unis par des complexes jonctionnels appelés *zonulae occludentes* qui s'opposent au passage de substances

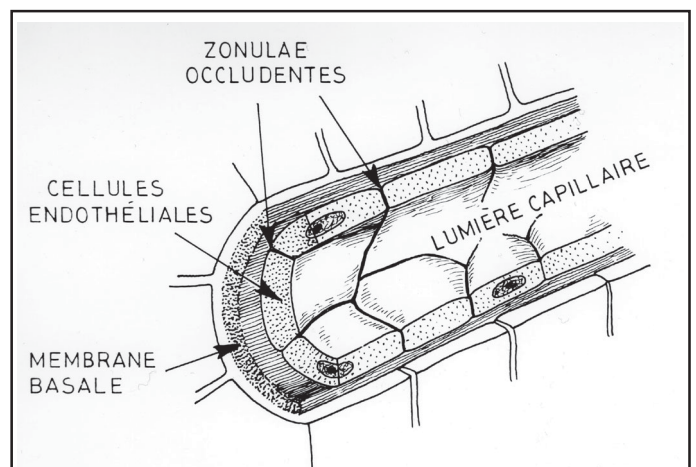


**Figure 2 :** Alors que le fond d'oeil en lumière anérythre semble normal (a), l'angiographie fluorescéinique met en évidence des fuites de fluorescéine, sans autres lésions caractéristiques de la rétinopathie diabétique (b).



**Figure 3 :** Angiographie fluorescéinique qui révèle des fuites de fluorescéine sans autres anomalies (a) alors que le fond d'œil, non représenté ici, est normal, par opposition aux très nombreuses fuites de fluorescéine prémonitoires d'une rétinopathie proliférante, associées à un très mauvais contrôle glycémique (b).

telles que la fluorescéine (poids moléculaire : 376). L'obstacle résulte de l'union ferme des feuillettes lipidiques externes des différentes cellules. La figure 4 illustre les *zonulae occludentes* des capillaires. Dans le diabète mal équilibré, il se produit une altération de cette barrière hémato-rétinienne qui laisse passer la fluorescéine (il suffit d'un espace de 5 à 7 angströms) avant que n'apparaissent les lésions classiques : micro-anévrismes, obstruction des capillaires, micro-hémorragies, remodelage des capillaires, etc. La



**Figure 4 :** Cellules endothéliales des capillaires rétiens, unies par des « *zonulae occludentes* » qui, normalement, ne laissent pas passer la fluorescéine dont le poids moléculaire est 376 L'obstacle résulte de l'union ferme des feuillettes lipidiques externes des différentes cellules.

pathogénie de cette rupture de la barrière hémato-rétinienne, liée à l'hyperglycémie, est encore hypothétique<sup>32,37,40,41</sup>.

Après ces anomalies fonctionnelles, les premiers changements anatomiques semblent être la perte des péricytes des capillaires rétinien, à l'origine du développement des micro-anévrismes, et l'occlusion des capillaires<sup>42</sup>.

Alors que nos deux premiers articles mettant en évidence l'existence de fuites de fluorescéine comme signe incipiens de la rétinopathie diabétique ont été publiés en français en Belgique en 1974<sup>30</sup>, et en France en 1977<sup>33</sup>, l'intérêt de ce trouble fonctionnel précoce a rapidement été reconnu par l'Américain Arnall Patz du Johns Hopkins Hospital, dans le *New England Journal of Medicine*<sup>43</sup> : « Drs Dorchy and Toussaint have pioneered in the use of fluorescein 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 toujours se battre pour convaincre certains diabétologues et ophtalmologues de pratiquer une AFR au lieu du simple examen du fond d'œil pour le diagnostic de rétinopathie débutante.

Si l'AFR a permis d'illustrer qualitativement l'existence d'une rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne, une autre méthode, celle-ci quantitative, la fluorophotométrie, a montré qu'après une injection intraveineuse, les concentrations de fluorescéine pouvaient s'élever dans le corps vitré avant l'observation des premières lésions structurales confirmant nos travaux<sup>44,45</sup>.

### Fréquence des premières anomalies rétinien

Dans une étude prospective incluant 161 enfants diabétiques dépourvus de toute rétinopathie au départ et suivis longitudinalement, l'âge moyen à l'apparition d'une rétinopathie est 16,4 ans et la durée moyenne du diabète, 8,2 ans<sup>39</sup>. On n'a pas diagnostiqué d'anomalies chez les enfants de moins de 12 ans ou ayant un diabète depuis moins de 3 ans, en dehors de cas de syndrome de Mauriac<sup>12</sup>. La plus longue durée de diabète sans aucune rétinopathie est 16 ans, confirmant une étude précédente<sup>17</sup>. La fréquence des premières anomalies significatives – associées entre elles ou (isolées) – diagnostiquées dans 118 yeux de 69 patients est la suivante, par ordre décroissant : micro-anévrismes, 65 % (31 %) ; fuites de fluorescéine, 52 % (18 %) ; micro-hémorragies, 25 % (8 %) ; capillaires non-perfusés, 11 % (0 %, c'est-à-dire jamais isolément) ; capillaires remodelés, 6 % (1 %). Dans 58 % des cas, on ne détecte qu'une seule anomalie. Aucune angiographie n'a montré plus de 7 lésions à la fois pour les micro-anévrismes, les fuites et les micro-hémorragies ou plus de 2 aires capillaires non-perfusées ou remodelées. La conclusion de cette étude

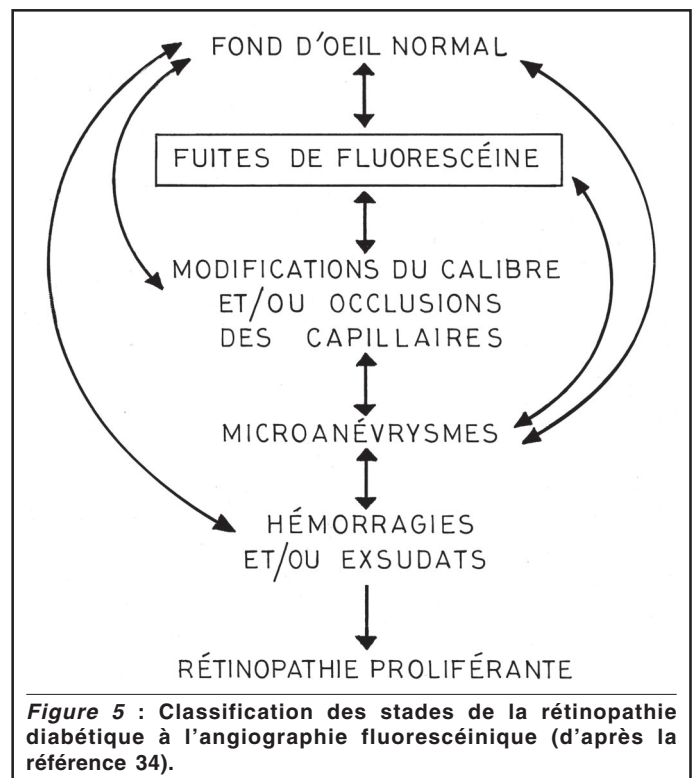
est que si les micro-anévrismes, isolés ou associés à d'autres anomalies, sont les lésions les plus fréquentes (65% des yeux), les fuites de fluorescéine sont détectées dans 52% des yeux, et, en l'absence d'autres anomalies, dans 18% des cas.

Chez 29 enfants, la rétinopathie est unilatérale et devient bilatérale après une durée moyenne de 1,2 an, avec un maximum de 6 ans. Dans cette analyse quantitative, il n'a pas été tenu compte des anomalies dont l'identification est plus subjective et donc douteuse, telles que les dilatations capillaires focales ou généralisées et les *microaneurysm-like spot dilatations* soit de très petits micro-anévrismes. Si on les considère, une rétinopathie est diagnostiquée chez 90 sujets sur 161 au lieu de 69.

Le type d'anomalie initiale est indépendant du sexe, de l'âge au début du diabète ou du contrôle métabolique mesuré par l'hémoglobine glyquée depuis l'existence de son dosage, et ne semble pas avoir de signification pronostique.

### Classification de la rétinopathie diabétique

Depuis 1979, nous avons proposé une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique tenant compte de l'existence d'un trouble précoce de la perméabilité vasculaire (Figure 5)<sup>34</sup>. Haut *et al*<sup>46</sup>, en analysant la littérature, estimaient, dès 1987, que seule l'AFR permettait l'évaluation fonctionnelle de la circulation rétinienne. La comparaison de la littérature sur l'emploi de l'AFR chez les enfants diabétiques a été faite par Salardi *et al*<sup>47</sup>. Les dernières recommandations de l'ISPAD (2009) affirment que les méthodes les plus sensibles pour le diagnostic de la rétinopathie diabétique sont la photographie stéréoscopique du fond d'œil et l'AFR<sup>28</sup>.

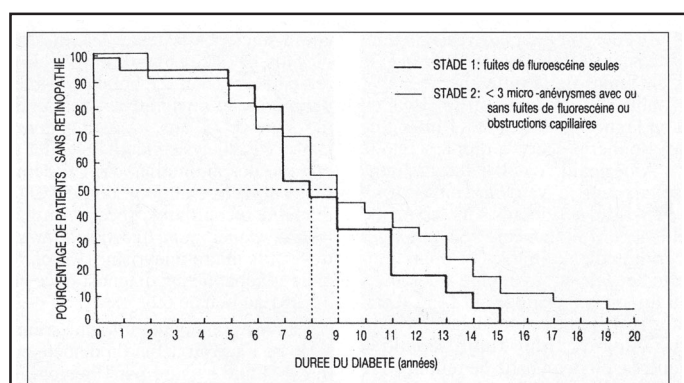


## Facteurs de risque

*Durée du diabète : après plus de 15 ans de diabète, près de 100 % des sujets sont porteurs d'une rétinopathie*

Nos travaux publiés entre 1977 et 1991<sup>17,33,34,39</sup> ont montré le rôle prépondérant de la durée du diabète sur la prévalence de la rétinopathie, mais les deux études prospectives<sup>17,39</sup> prouvent l'absence d'anomalies si la maladie dure depuis moins de trois ans, alors qu'une rétinopathie incipiens est détectée dans près de 100 % des cas après une durée de 15 ans.

Après 8 à 9 ans de diabète, l'AFR dévoile une rétinopathie débutante dans 50 % des cas (Figure 6)<sup>17</sup>, ce qui recoupe exactement l'expérience berlinoise<sup>24</sup>.



**Figure 6 : Durée médiane du diabète des patients diabétiques qui développent une rétinopathie débutante au stades 1 et 2 (d'après la référence 17).**

*Age au début du diabète : plus jeune est l'enfant lorsqu'il devient diabétique, plus longue est la latence de la rétinopathie*

Dans notre étude longitudinale de 161 enfants diabétiques<sup>39</sup> dont 69 ont développé une rétinopathie, nous avons essayé d'identifier les facteurs de risque. Les résultats n'ont été publiés que sous forme de résumé<sup>16</sup>. Chez les patients dont le diabète a commencé avant l'âge de 11 ans, la durée moyenne de la maladie avant que le premier œil soit touché est de 8,5 ans, *versus* 5,2 chez ceux dont le diabète s'est manifesté après l'âge de 11 ans. La différence est hautement significative ( $p < 0,001$ ). Il existe une corrélation linéaire inverse ( $r = -0,72$  ;  $p < 0,001$ ) entre l'âge au début du diabète et la durée de diabète sans rétinopathie : plus jeune est l'enfant à l'apparition du diabète, plus longue est la période sans rétinopathie. Toutefois, le degré de contrôle glycémique joue un rôle. Chez les patients devenus diabétiques avant la puberté, ceux qui ont un bon contrôle glycémique développent les premières anomalies rétiniques après une durée moyenne de diabète de 11,7 ans contre 7,6 ans dans le groupe au contrôle glycémique insuffisant ( $p < 0,001$ ).

*Sexe et puberté : les filles développent les premières lésions avant les garçons*

Dans cette étude longitudinale<sup>16,39</sup>, la rétinopathie

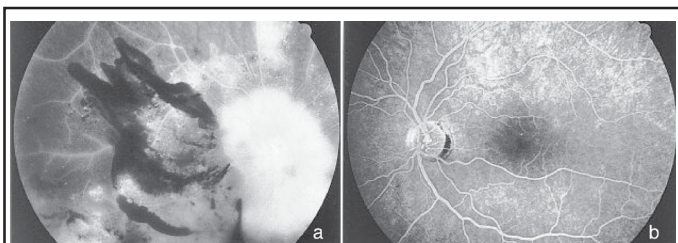
touche plus rapidement les filles que les garçons, en moyenne un an plus tôt, bien que l'âge d'apparition du diabète et le degré de contrôle ne sont pas différents. Ceci résulte probablement de la précocité de la puberté chez les filles par rapport aux garçons, et aux changements hormonaux qui favorisent la micro-angiopathie<sup>18</sup>. L'analyse de variance montre que l'influence du sexe est indépendante de la durée du diabète sans rétinopathie. Dans notre étude antérieure mixte, transversale et prospective<sup>17</sup>, nous avons aussi constaté une moindre durée de diabète avant toute rétinopathie chez les filles.

*Mauvais contrôle métabolique : son influence se fait sur plusieurs années*

En 1977, avant l'apparition du dosage de l'hémoglobine glyquée, et alors que le contrôle métabolique était imparfaitement estimé d'après des critères cliniques<sup>48</sup>, nous avons observé une augmentation nette de la fréquence de la rétinopathie du « bon » au « mauvais » contrôle<sup>33</sup>. Pourtant, la même année, l'équipe américaine de Malone *et al*<sup>49</sup>, utilisant aussi l'AFR, mettait en doute l'importance d'un bon contrôle métabolique pour éviter la rétinopathie chez les enfants diabétiques.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée a révolutionné la diabétologie en offrant une mesure « objective » du contrôle glycémique. Dans notre expérience, la prévalence et la progression de la rétinopathie sont liées aux taux d'hémoglobine glyquée cumulés, mesurés répétitivement pendant plusieurs années<sup>17,50,51</sup>, mais pas durant seulement un an ou deux, comme nous l'avons remarqué dès 1982<sup>52</sup> et confirmé ensuite<sup>9,17</sup>.

En 1999, nous avons illustré le rôle majeur de l'HbA1c dans la genèse de la rétinopathie diabétique en rapportant les cas de 2 jumeaux homozygotes devenus tous deux diabétiques à l'âge de 8 ans<sup>5</sup>. Ils ont le même génotype à haut risque de diabète de type 1 : A1\*0301-B1\*0302/A1\*0501-B1\*0201. Ils ont fait les mêmes études et ont épousé 2 sœurs la même année. Leur pression artérielle, leurs lipides sanguins sont identiques. Ils ne fument pas tous les deux. La seule différence est que l'un des deux a maintenu une HbA1c  $< 115\%$  par rapport à la limite supérieure des valeurs normales, alors que l'autre était entre 130 et 150%. Le jumeau mal équilibré a développé une rétinopathie à l'AFR à 17 ans. A 31 ans, après 23 ans de diabète, il a été victime d'une rétinopathie proliférante gravissime (Figure 7a) traitée par vitrectomie et laser, alors que son frère n'avait que de rares micro-anévrysmes (Figure 7b). Comme la génétique et les autres facteurs de risque de complications étaient semblables chez les 2 frères, seule l'hyperglycémie est responsable des complications rétiniques. Or, l'hyperglycémie n'était pas horriblement élevée puisqu'une HbA1c à 150 % par rapport à la limite normale supérieure correspond à une HbA1c de 9 % si la limite normale supérieure est 6%.



**Figure 7 :** A 31 ans, après 23 ans de diabète, le jumeau mal équilibré est victime d'une rétinopathie proliférante gravissime (a), alors que son frère n'a que de rares microanévrismes (b) (d'après la référence 5).

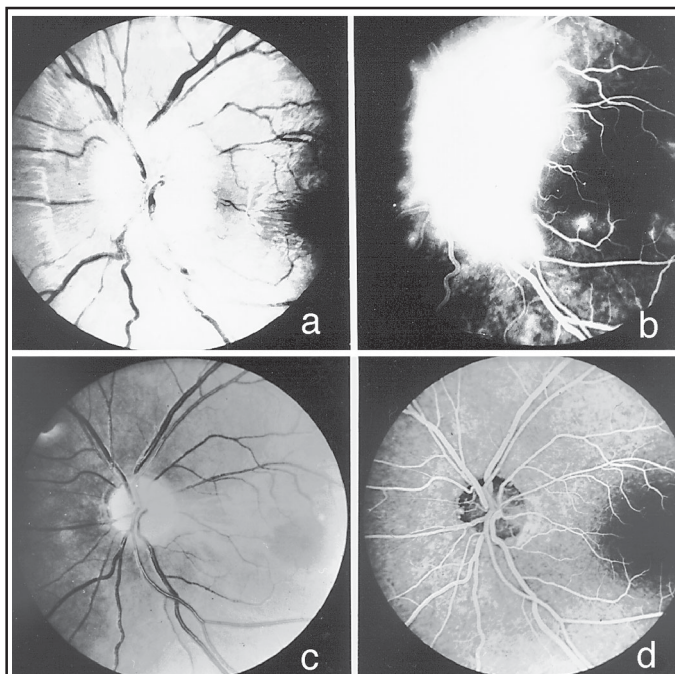
En complément de notre étude publiée en 1991, qui nous a permis de déterminer les anomalies initiales de la rétinopathie diabétique<sup>39</sup>, nous avons essayé d'identifier les facteurs responsables (données non publiées). Il s'agit de taux cumulés d'HbA1c > 125 % par rapport à la limite normale supérieure, de taux cumulés de cholestérol > 220 mg/dl et d'un indice de Quételet > 27 kg/m<sup>2</sup>. L'aggravation de la rétinopathie, observée sur une période de 3 ans, est significativement liée à l'augmentation de l'HbA1c.

Toujours suite à l'étude publiée en 1991<sup>39</sup>, dans les années 2000, 32 sujets sur les 69 qui avaient développé une rétinopathie incipiens étaient toujours suivis par nous<sup>53</sup>. Leur âge moyen était 33 ans, avec une durée moyenne de diabète de 26 ans. Six ont développé une rétinopathie proliférante (3 femmes et 3 hommes). Son apparition était significativement liée à une HbA1c cumulée de 143% par rapport à la limite normale supérieure vs 120%, à un taux de cholestérol cumulé > 200 mg/dl, à un indice de Quételet de 27 kg/m<sup>2</sup> vs 22. Le rôle de l'indice de Quételet est neuf comme suggéré par Zang *et al*<sup>55</sup> via la DCCT.

*Retour au bon contrôle métabolique : trop rapide, il aggrave la rétinopathie*

L'amélioration du contrôle métabolique peut faire régresser les complications subcliniques, altérations d'imperméabilité, occlusions, certains micro-anévrismes<sup>22,55</sup>.

Toutefois, il ne faut pas s'empresse d'atteindre un bon contrôle métabolique chez les patients diabétiques mal équilibrés depuis longtemps, car la rétinopathie peut s'aggraver considérablement. Ceci a été rapporté en 1981 par Daneman *et al*<sup>56</sup> dans le syndrome de Mauriac. Peu après, nous avons publié une observation montrant l'apparition d'un œdème maculaire gravissime (Figures 8 a, b), diminuant rapidement la vision, chez un enfant de 14 ans, lorsque son degré de contrôle a été rapidement normalisé après 11 ans de déséquilibre glycémique majeur<sup>57</sup>. Heureusement, cet état a régressé grâce à l'injection de doses massives de dexaméthasone (Figure 8 c, d). Nous avons suggéré que cet œdème était dû à une vasculopathie au niveau du disque optique, caractérisée par une rupture transitoire de la barrière hématorétinienne, induisant des fuites dans et autour des nerfs optiques<sup>57,58</sup>.



**Figure 8 :** Oeil gauche montrant un œdème papillaire majeur, à travers un filtre vert (a) et lors d'une angiographie fluorescéinique, 20 secondes après l'injection (b), qui révèle d'importantes fuites de fluorescéine. Cet œdème est apparu après une amélioration rapide du degré de contrôle. Après 10 jours d'un traitement à la dexaméthasone, la situation est quasiment revenue à la normale (c, d) (d'après la référence 57) .

*Haplotypes HLA-DR et -DQ : pas d'effet sur la rétinopathie*

Nous n'avons pas noté d'effet des antigènes HLA-DR3 et/ou 4 et DQ sur l'apparition ou la progression de la rétinopathie<sup>5,17,50</sup>. Les deux jumeaux dont l'histoire est relatée plus haut, l'un ayant développé une rétinopathie proliférante, sont tous deux porteurs du même génotype HLA-DQ et sont sujets aux mêmes facteurs de risque, démentant l'hérédité comme facteur déclenchant d'une rétinopathie proliférante. Toutefois une méta-analyse de la littérature semble montrer une association entre la rétinopathie diabétique et des variations polymorphiques du gène de l'aldose réductase<sup>59</sup>.

*Relations entre la rétinopathie et d'autres complications subcliniques*

Une relation significative unit l'existence d'une atteinte des petits capillaires rétiens diagnostiquée par l'AFR et la présence d'altérations subcliniques de l'électro-encéphalogramme<sup>60</sup>, peut-être parce que les capillaires de la rétine et du cerveau possèdent les mêmes complexes jonctionnels (*zonulae occludentes*)<sup>61</sup>.

En revanche, l'apparition d'une rétinopathie est indépendante de l'existence d'une néphropathie subclinique diagnostiquée par une excrétion urinaire anormale de micro-albumine et/ou de  $\beta$ 2-microglobuline<sup>62</sup>, et d'une neuropathie subclinique déterminée par le ralentissement de la vitesse de conduction motrice dans le nerf sciatique poplité

externe<sup>63</sup>.

Néanmoins, chez les patients porteurs d'une rétinopathie on peut parfois enregistrer un ralentissement de la vitesse de conduction motrice dans le nerf crural<sup>64</sup>. La raison de cette divergence est inconnue.

## NEUROPATHIE

### Neuropathie clinique et subclinique

La neuropathie clinique est rarement décrite chez l'enfant. Nous l'avons diagnostiquée, par un examen clinique très attentif réalisé par un neurologue (faiblesse musculaire distale, troubles sensitifs, aréflexie rotulienne et diminution ou absence de réflexe achilléen), chez 11 % des jeunes diabétiques, âgés de  $14,5 \pm 4,7$  ans, avec une durée de diabète de  $7,1 \pm 4,5$  ans, dont l'HbA1c moyenne vaut 134 % par rapport à la limite normale supérieure<sup>64</sup>.

Depuis 30 ans, notre équipe a réalisé une série d'études électrophysiologiques chez des enfants et des adolescents diabétiques afin d'essayer de mettre en évidence des anomalies neurologiques précoces, subcliniques, avant l'apparition de lésions irréversibles bien connues chez l'adulte.

### Electro-encéphalogramme (EEG) : anomalies minimes liées aux comas hypoglycémiques et à l'existence d'une rétinopathie

En 1979, nous avons publié une étude électro-encéphalographique chez 61 enfants diabétiques âgés de 1,5 à 22 ans, sans antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie<sup>60</sup>. Des perturbations (minimes et sans conséquences cliniques) sont statistiquement liées au mauvais contrôle métabolique, à l'existence d'une rétinopathie à l'AFR, et à la fréquence des comas et/ou des crises convulsives hypoglycémiques ( $n > 5$ ). En revanche, les manifestations hypoglycémiques mineures, même fréquentes, n'influencent pas l'EEG. La relation entre les anomalies débutantes des capillaires rétinien et les anomalies à l'EEG est peut-être due au fait que les capillaires rétinien et cérébraux possèdent tous deux des « *zonulae occludentes* » qui deviennent perméables en cas d'hyperglycémie, ce qui explique les fuites rétinien de fluorescéine. En 1995, Hauser et al<sup>65</sup> ont aussi montré une relation entre les taux d'HbA1c et des anomalies à l'EEG chez de jeunes diabétiques. Les mécanismes putatifs des anomalies cérébrales dans le diabète ont été largement revus<sup>66,67</sup>. La fréquence de l'épilepsie n'est pas plus élevée chez les enfants diabétiques que chez les non-diabétiques<sup>68</sup>. Heureusement, en pratique, les hypoglycémies sévères ne semblent pas réellement dangereuses pour le cerveau des enfants et adolescents diabétiques<sup>69,70</sup>.

## Potentiels évoqués cérébraux et vitesses de conduction sensitive : altérations distales

Chez l'adulte diabétique, des investigations électrophysiologiques ont montré que l'atteinte nerveuse sensitive précède les anomalies motrices. Dans le but d'établir un diagnostic, le plus précoce possible, de la neuropathie subclinique chez des enfants diabétiques, l'étude des potentiels d'action du nerf médian sensitif (PANMS) a été couplée à celle des potentiels évoqués cérébraux (PEC) pour analyser toute la voie sensitive afférente, depuis sa partie la plus distale jusqu'à son aboutissement central<sup>71</sup>.

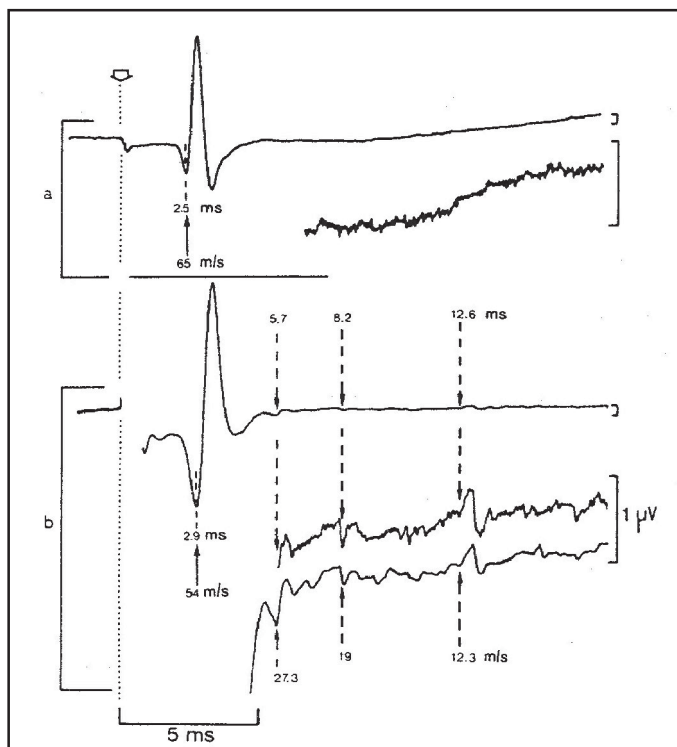


Figure 9 : Potentiels d'action du nerf médian chez un enfant normal (a) et chez un enfant diabétique (b), enregistrés au niveau du poignet, à 2 degrés d'amplification. Les flèches tiretées indiquent le début des composantes tardives sur 2 tracés successifs qui prouvent la constance des anomalies. Ces composantes tardives trahissent l'atteinte de quelques fibres. Lorsqu'une majorité de fibres s'altère, la vitesse de conduction maximale décroît.

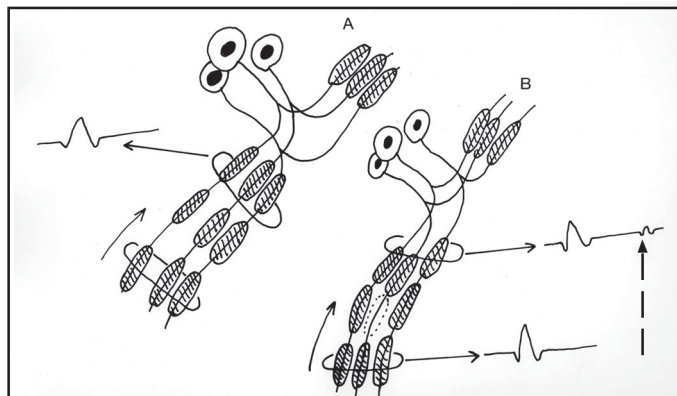


Figure 10 : Représentation schématisée d'un nerf sensible myélinisé constitué de 3 fibres. En A ; nerf normal avec un potentiel d'action triphasique. En B : la fibre du milieu est partiellement démyélinisée provoquant l'apparition d'une composante tardive (flèche tiretée) (d'après la référence 71).



Trois types d'anomalies de gravité croissante ont été rencontrées : désynchronisation du PANMS (Figure 9) qui trahit l'atteinte de quelques fibres nerveuses seulement (Figure 10); diminution de la vitesse de conduction sensitive (VCS) dans le segment le plus distal du nerf médian lorsqu'une majorité de fibres s'altère ; ralentissement de la VCS dans le bras. Dans tous les cas, les PEC sont normaux, montrant qu'il n'y a pas d'atteinte centrale lorsqu'une neuropathie périphérique subclinique est présente. Le dysfonctionnement du système nerveux périphérique apparaît d'abord dans sa partie la plus distale.

Comme cette technique est déplaisante pour le patient et prend du temps, il vaut mieux utiliser des méthodes moins précises mais plus simples pour mettre en évidence un dysfonctionnement des nerfs sensitifs<sup>72,73</sup>.

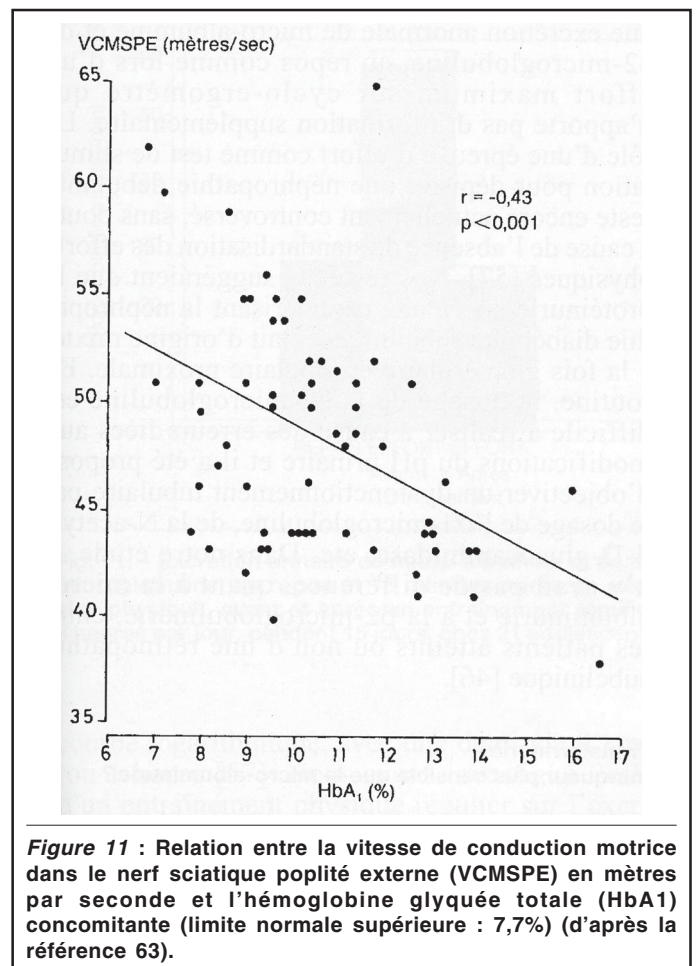
### Vitesses de conduction motrice dans les membres inférieurs, distale et proximale

*Distale : ralentissement depuis le début du diabète, lié au degré de contrôle*

La détermination de la vitesse de conduction motrice est une technique plus facilement utilisable de façon routinière dans le dépistage d'une neuropathie subclinique que la conduction sensitive. Nous avons mesuré la vitesse de conduction motrice dans le nerf sciatique poplité externe (VCMSPÉ) chez 61 enfants et adolescents âgés de 7 à 22 ans, avec une durée de diabète de 1 à 15 ans<sup>63</sup>. Chez 36 % des patients, la VCMSPÉ est inférieure à la moyenne normale moins 2 déviations standards. De plus, chez 16 % des sujets, dont la moitié ont une VCMSPÉ normale, le potentiel d'action musculaire présente des composantes tardives, ce qui révèle un ralentissement de la conduction motrice dans quelques fibres seulement. Il s'agit donc d'un stade de dysfonctionnement tout à fait précoce. Ceci signifie qu'une VCMSPÉ normale peut masquer l'atteinte d'un nombre limité de fibres nerveuses. La VCMSPÉ est négativement corrélée au taux d'HbA1 totale (limite supérieure normale : 7,7%) concomitant à la mesure (Figure 11). L'âge, la durée du diabète et les antigènes HLA-DR ne sont pas liés à la VCMSPÉ.

Chez les patients mal équilibrés, une neuropathie subclinique peut se rencontrer dès le début du diabète, ce qui est différent de la rétinopathie. Le ralentissement de la VCMSPÉ est un trouble fonctionnel précoce, rapide, et réversible, dépendant du contrôle glycémique, avant que n'apparaissent des lésions irréversibles (démyélinisation, perte neuronale). Par ailleurs, la rétinopathie subclinique et les anomalies à l'EEG ne sont pas nécessairement associées à un ralentissement de la VCMSPÉ, sans doute à cause des mécanismes différents qui les régissent.

En conclusion, étant facile à mesurer et sensible, l'utilisation de la VCMSPÉ devrait se faire annuellement depuis le début du diabète.



**Figure 11 : Relation entre la vitesse de conduction motrice dans le nerf sciatique poplité externe (VCMSPÉ) en mètres par seconde et l'hémoglobine glyquée totale (HbA1) concomitante (limite normale supérieure : 7,7%) (d'après la référence 63).**

*Proximale : relation avec la rétinopathie*

La prévalence de la neuropathie proximale n'avait jamais été étudiée chez l'enfant diabétique, aussi avons-nous comparé la vitesse de conduction motrice du nerf crural (VCMC) à la VCMSPÉ chez 61 enfants et adolescents diabétiques âgés de 6 à 24 ans, avec une durée de diabète de 1 à 17 ans<sup>64</sup>. Seuls 13 % des patients ont une VCMC inférieure à la moyenne normale moins 2 déviations standards, contre 31 % chez qui on démontre un ralentissement de la VCMSPÉ. Contrairement à la VCMSPÉ, le ralentissement de la VCMC n'est pas dépendant de l'HbA1 totale, mais est lié à la présence d'une rétinopathie, pour des raisons inconnues.

En pratique, il n'y a pas d'intérêt à mesurer systématiquement la VCMC.

### Dépistage d'une atteinte du système nerveux autonome

*Réponse cutanée sympathique*

Contrairement à la neuropathie sensitivomotrice, très peu d'études ont été consacrées au dépistage subclinique de la neuropathie du système nerveux autonome chez l'enfant diabétique. La principale raison est que les tests diagnostiques cardio-vasculaires sont difficiles à réaliser et à interpréter chez les enfants à cause de leur arythmie cardio-respiratoire

physiologique<sup>74,75</sup>. La mesure de la réponse cutanée sympathique obtenue après stimulation du nerf supra-orbitaire droit, et enregistrée par des électrodes palmaire et dorsale au niveau de la main droite, permet d'analyser l'intégrité de la fonction sympathique cholinergique périphérique. Le stimulus électrique (intensité de 7 à 15 mA pendant 0,2 msec, à un rythme arbitraire) provoque une modification de la résistance cutanée à la conduction électrique en agissant sur les glandes sudoripares dermiques par l'intermédiaire d'un arc réflexe sympathique. La réponse cutanée sympathique peut être enregistrée par un équipement électromyographique standard. Elle donne des résultats comparables à ceux des tests cardio-vasculaires. Les réponses cutanées sympathiques sont sous-voltées lorsque leur amplitude est inférieure à 500  $\mu$ V (J. Durdu, communication personnelle).

Au cours de notre étude réalisée en 1994-95, sur l'évolution des complications subcliniques d'une population de patients diabétiques déjà étudiée en 1990-91<sup>51</sup>, nous avons mesuré la réponse cutanée sympathique chez 108 des 114 sujets, au cours de l'année d'étude 1994-95. La réponse du système nerveux autonome était sous-voltée chez 16 sujets, soit chez 15 % des patients testés, alors que la fréquence de la rétinopathie était de 49 %, celle de la neuropathie sensitivo-motrice périphérique, de 45 %, et celle de la néphropathie, de 11 %.

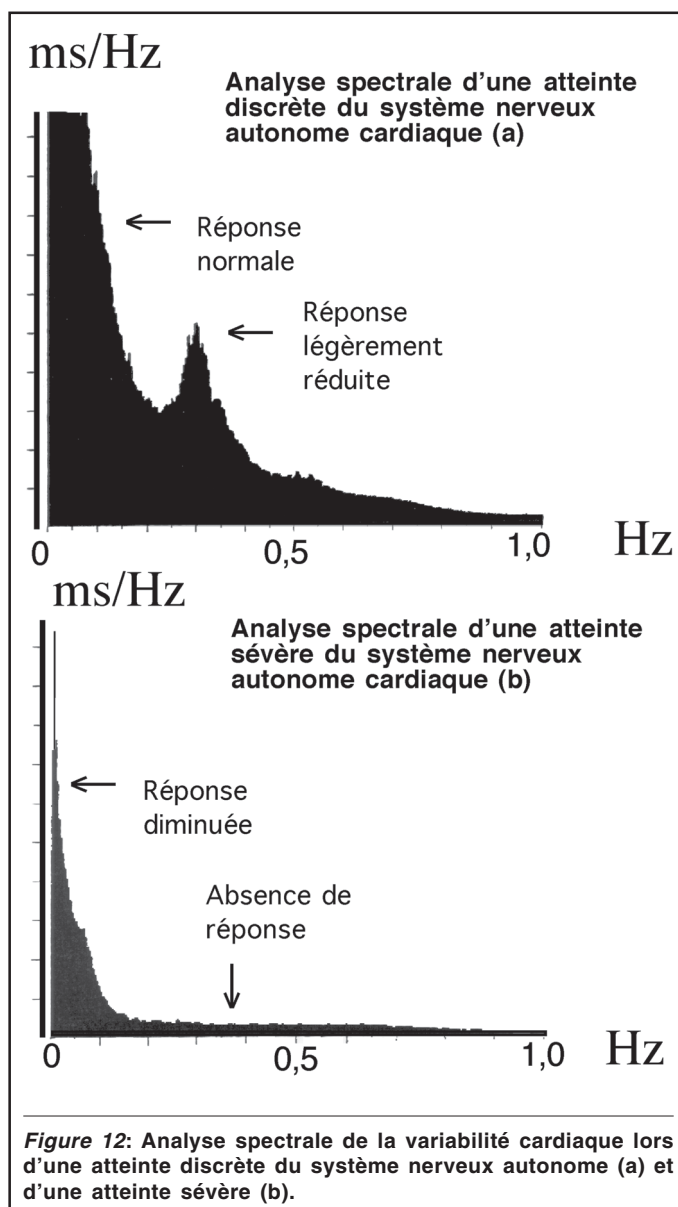
L'âge moyen de l'ensemble des patients était de 21 ans (8 à 37) et la durée moyenne de diabète, de 14 ans (6 à 31). L'HbA1c annuelle moyenne (par rapport à la limite normale supérieure) n'est pas statistiquement différente entre les sous-groupes classés selon le type de complications subcliniques : rétinopathie, 132 % ; neuropathie périphérique : 142 % ; neuropathie autonome : 140 % ; néphropathie : 136 %. La neuropathie sympathique autonome était associée dans 7 cas à la neuropathie périphérique chez les 15 patients où elle a été recherchée simultanément (soit 47 % des cas), dans 4 cas sur 12 à la rétinopathie (soit 33 % des cas), dans 3 cas sur 15 à la néphropathie (soit 20 % des cas).

Chez 11 des patients porteurs d'une neuropathie autonome, les 3 autres complications subcliniques ont été recherchées simultanément ; et aucune n'a été retrouvée chez 3 d'entre-eux (soit 27 % des sujets avec neuropathie autonome). Chez 2 patients, âgés de 30 et 31 ans, avec des durées de diabète de 25 et 21 ans, et qui ont toujours été très mal équilibrés (HbA1c > 160 % par rapport à la limite normale supérieure), les 4 complications co-existent : rétinopathie proliférante traitée au laser, neuropathie périphérique clinique, neuropathie autonome, néphropathie aux stades 3 et 4.

Toutefois, comme de multiples facteurs peuvent influencer cette mesure d'un réflexe neurologique complexe, la réponse cutanée sympathique ne peut pas servir d'index totalement fiable d'une neuropathie du système nerveux autonome<sup>76</sup>.

## Variabilité de la fréquence cardiaque : analyse statistique et spectrale

En 2001, nous avons lancé une étude préliminaire pour savoir si l'analyse statistique et spectrale de la fréquence cardiaque pouvait détecter des anomalies cardiaques autonomes chez de jeunes adultes qui présentent déjà des complications oculaires, rénales ou neurologiques<sup>77</sup>. Ce travail concerne 8 patients avec un diabète de type 1, avec un âge moyen de 29 ans et une durée moyenne de diabète de 18 ans. Une rétinopathie (AFR) a été diagnostiquée chez 7 d'entre eux, une neuropathie périphérique (vitesses de conduction motrices et sensibles) chez 5 sujets, et une néphropathie (micro-albuminurie) chez trois. La variabilité cardiaque a été déterminée d'après un monitoring du rythme cardiaque de 24 h. Chez les 8 patients, des anomalies de degré divers ont été mises en évidence (Figure 12). Elles consistent en un ralentissement de l'activité des systèmes vagal et sympathique, avec une balance sympathique-vague en faveur du sympathique. La sévérité de l'atteinte était liée à l'âge, la durée du diabète et la gravité d'autres complications.



Cette technique, bien qu'un peu lourde, pourrait être appliquée, dans des cas bien ciblés de très mauvais degré de contrôle, à partir de l'adolescence<sup>78,79</sup>.

## NEPHROPATHIE

### Hyperfiltration glomérulaire : stade initial de la néphropathie ?

La néphropathie diabétique et l'insuffisance rénale ont été des causes majeures de mortalité chez les diabétiques. Dans les années 1970, l'incidence cumulée de la néphropathie, définie par une protéinurie persistante, était d'environ 40% après une durée de diabète de 40 ans<sup>80</sup>. L'incidence augmentait rapidement 10 ans après le début du diabète, pour diminuer fortement après 35 ans. Actuellement, la néphropathie diabétique est devenue beaucoup plus rare reflétant l'amélioration des traitements<sup>28</sup>.

Les manifestations rénales du diabète de type 1 se développent en 5 stades<sup>81</sup>:

- hypertrophie rénale et hyperfiltration glomérulaire ;
- début des anomalies morphologiques des glomérules et excrétion transitoire de micro-albumine ;
- excrétion anormale répétée de micro-albumine au repos (entre 20 et 200 µg/minute ; 30 à 300 mg/24h ; rapport albumine/créatinine entre 30 et 300 mg/g), dépendante du contrôle glycémique, prédictive de la progression vers la néphropathie clinique<sup>82</sup>, et qui peut être accompagnée d'une élévation de la pression artérielle systémique ;
- stade de néphropathie clinique caractérisé par une macroprotéinurie, un déclin de la filtration glomérulaire à une vitesse moyenne de 1 ml/min/mois et une hypertension artérielle ;
- insuffisance rénale terminale qui aboutit à la mort en l'absence de dialyse et de transplantation rénale.

Soper *et al*<sup>83</sup> ont montré qu'un mauvais contrôle glycémique était associé à une hyperperfusion et une hyperfiltration rénale tôt dans le diabète, avant l'apparition d'une micro-albuminurie.

L'hyperfiltration glomérulaire a été décrite dès 1934 par le Belge P. Cambier<sup>84</sup>. Dans notre expérience, on peut la mettre en évidence (par <sup>51</sup>Cr-EDTA ; > 145 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) chez 75 % des enfants de moins de 15 ans, lors de l'inauguration du diabète<sup>85</sup>. Ensuite, cette hyperfiltration se normalise avec la diminution de l'HbA1c.

La néphropathie diabétique a aussi une prédisposition génétique<sup>86</sup>, mais ceci ne signifie pas qu'il faut négliger le contrôle glycémique.

### Microprotéinurie de la néphropathie subclinique : mixte, glomérulaire et tubulaire proximale, au repos comme lors d'un effort maximum

En 1975, Mogensen et Vittingus<sup>87</sup>, ont proposé

de dépister précocement une excrétion anormale de protéines urinaires à l'aide d'une épreuve d'effort. En 1976, dans une étude préliminaire<sup>88</sup>, confirmée ensuite<sup>62</sup>, nous avons montré qu'il pouvait exister chez les adolescents diabétiques une excrétion urinaire anormale de micro-albumine et de β2-microglobuline, au repos comme lors d'un effort maximum sur cycloergomètre qui n'apporte pas d'information supplémentaire. Le rôle d'une épreuve d'effort comme test de stimulation pour dépister une néphropathie débutante reste controversé, sans doute à cause de l'absence de standardisation des efforts physiques<sup>89</sup>.

Nos résultats suggèrent que la protéinurie anormale, caractérisant la néphropathie diabétique subclinique, est d'origine mixte, à la fois glomérulaire et tubulaire proximale. Ceci a été confirmé par Kordonouri *et al*<sup>90</sup>. En routine, le dosage de la β2-microglobuline est difficile à réaliser à cause des erreurs liées aux modifications du pH urinaire et il a été proposé d'objectiver un dysfonctionnement tubulaire par le dosage de l'α-D-glucosaminidase, de l'α1-microglobulinurie, etc<sup>91</sup>. Il n'y a pas de consensus sur le marqueur de choix. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence, quant à la micro-albuminurie et à la β2-microglobulinurie, entre les patients atteints ou non d'une rétinopathie subclinique<sup>62</sup>. Ces 2 complications peuvent apparaître indépendamment l'une de l'autre et doivent être recherchées simultanément.

### Transferrinurie : marqueur plus sensible que la micro-albuminurie ?

Dans un autre travail publié en 1984, nous avons mesuré l'excrétion urinaire de protéines de différents poids moléculaires (β2-microglobuline, α2-HS-glycoprotéine, albumine, transferrine, IgG) chez des enfants et adolescents diabétiques, et nous avons identifié pour la première fois une excrétion anormale de transferrine, même si la micro-albuminurie était normale<sup>92</sup>. L'excrétion de transferrine est négativement corrélée à l'HbA1c. Quatre ans plus tard, Bernard *et al*<sup>93</sup> proposaient le dosage urinaire de la transferrine comme marqueur plus sensible que l'albumine pour diagnostiquer une atteinte glomérulaire débutante chez les sujets diabétiques. La transferrine est une protéine très semblable à l'albumine quant au poids moléculaire (90.000 vs 69.000) et à la forme, mais son point iso-électrique est plus élevé (c'est-à-dire qu'elle est moins anionique que l'albumine), ce qui facilite son passage à travers la barrière glomérulaire<sup>89</sup>. L'excrétion des différentes protéines n'est pas liée aux antigènes HLA-DR 3 et/ou 4<sup>92</sup>.

Dans un deuxième travail, avec une meilleure méthodologie, nous avons voulu vérifier, dans une large population, si on pouvait confirmer la possible existence d'une transferrinurie anormale chez de jeunes diabétiques avec une micro-albuminurie normale<sup>94</sup>. Cette étude a inclus 105 patients non sélectionnés avec un âge médian de 16 ans, une durée médiane de diabète de 8 ans et une HbA1c moyenne de 7,4 %. Une micro-albuminurie anormale a été trouvée chez 7 sujets

(6,7 %) et une transferrinurie anormale chez seulement 4 patients (3,8%). Deux diabétiques (1,9%) ont concomitamment une excrétion anormale d'albumine et de transferrine.

La conclusion est que la micro-albuminurie est un marqueur plus rentable de dysfonctionnement rénal précoce que la transferrinurie.

### Excrétion urinaire du sulfate d'héparane : marqueur plus sensible que la micro-albuminurie ?

Le sulfate d'héparane est un des principaux constituants des glycosaminoglycanes acides (GAG). Il joue un rôle important dans le maintien de charges négatives de la barrière hémato-urinaire empêchant le passage de macromolécules. La perte des charges négatives due à une diminution des GAG entraîne une fuite urinaire d'albumine. D'où la question : est-ce que l'excrétion urinaire de sulfate d'héparane pourrait être un meilleur marqueur d'atteinte glomérulaire subclinique que la micro-albuminurie ? Notre étude a inclus 101 patients non sélectionnés avec un âge moyen de 17 ans, une durée moyenne de diabète de 8 ans et une HbA1c moyenne de 7,4 %<sup>95</sup>. Une micro-albuminurie anormale a été trouvée chez 5 sujets (5%)

et une excrétion anormale de sulfate d'héparane chez 6 patients (6 %), sans corrélation entre les deux.

La valeur prédictive de l'excrétion urinaire du sulfate d'héparane comme marqueur précoce de dysfonctionnement glomérulaire, indépendamment de la micro-albuminurie, devrait être confirmée dans une étude prospective.

### Effet bénéfique de l'entraînement physique sur l'excrétion de la micro-protéinurie glomérulaire et tubulaire proximale

L'exercice physique déclenche, endéans 30 minutes, une protéinurie liée à l'intensité de l'effort plutôt qu'à sa durée, qui disparaît dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de l'effort selon une courbe logarithmique, avec une demi-vie d'environ 1 heure<sup>89</sup>. Nous avons investigué l'effet d'un entraînement physique régulier sur l'excrétion urinaire de la micro-albumine et de la  $\beta$ 2-microglobuline chez des enfants diabétiques, âgés de 11 à 18 ans, avec une durée moyenne de diabète de 11 ans, qui ont participé à une colonie de vacances sportives (6 heures de sport par jour) pendant 15 jours<sup>96</sup>. Après 2 semaines d'entraînement, à la fois la micro-albuminurie et la  $\beta$ 2-microglobulinurie ont diminué de moitié pour la même charge d'effort, par rapport à la situation de départ (Figure 13). Si cet effet est bénéfique en cas de néphropathie aux stades 2 et 3 reste une question ouverte.

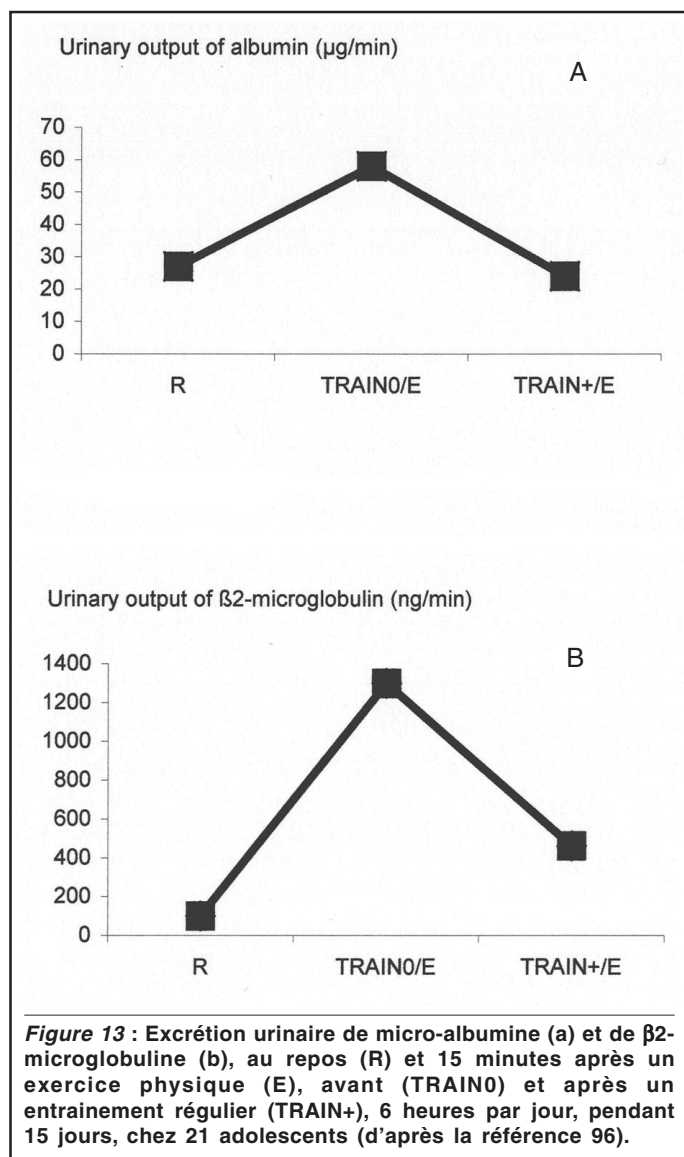
### INDICATEURS PREDICTIFS DES COMPLICATIONS

#### Elévation de la fructosamine et de l'hémoglobine glyquée : augmentation du cholestérol LDL et de l'apolipoprotéine B

La pathogénie de l'athérosclérose est notamment liée aux modifications des lipoprotéines circulantes. Dans les années 1980, les données pédiatriques sur l'influence du degré de contrôle glycémique vis-à-vis des lipoprotéines étaient ambiguës. Devant ces divergences, nous avons étudié les lipoprotéines chez les jeunes diabétiques.

Nous avons analysé les relations entre les lipoprotéines et les apolipoprotéines d'une part et le contrôle métabolique d'autre part, déterminé à la fois par l'HbA1c et la fructosamine, chez 120 jeunes diabétiques âgés de  $17 \pm 6$  ans, avec une durée de diabète de  $10 \pm 6$  ans<sup>97</sup>. Nous en avons conclu que les triglycérides, le cholestérol total, le cholestérol LDL (*Low Density Lipoprotein*) et l'apolipoprotéine B étaient significativement plus élevés chez les sujets dont l'hémoglobine glyquée et la fructosamine dépassent de 5 déviations standards les valeurs de référence. Par contre, aucune différence significative ne fut retrouvée pour le cholestérol HDL (*High Density Lipoprotein*) et l'apolipoprotéine A1.

Il en est de même des sous-fractions HDL2 (qui a un effet anti-athérogène) et HDL3 du cholestérol HDL<sup>98</sup>. En dehors du contrôle glycémique, il a été mis



en évidence un effet délétère des ingesta excessifs en cholestérol sur le cholestérol LDL, mais pas sur le cholestérol HDL ni sur ses sous-fractions<sup>99</sup>. Bien sûr, l'hyperlipidémie est aussi partiellement génétiquement déterminée<sup>100</sup>.

Donc chez les jeunes diabétiques, il faut non seulement viser au meilleur contrôle métabolique possible, mais aussi réduire les ingesta en graisses saturées, ce qui est un problème dans plusieurs pays industrialisés dont la Belgique<sup>101</sup>.

### **Lipoprotéine (a): absence de relations avec le contrôle métabolique et les complications subcliniques**

Les complications vasculaires du diabète dépendent des anomalies lipidiques, mais aussi des perturbations hémorrhéologiques dont la tendance à l'hypercoagulation. Dans les années 1990, le rôle de la lipoprotéine (Lp)(a) a suscité beaucoup d'intérêt<sup>102</sup>. En effet, cette lipoprotéine déterminée génétiquement a une homologie de structure avec le plasminogène, et pourrait être un lien entre les troubles lipidiques et de la coagulation observés chez les sujets diabétiques. Toutefois, son rôle comme marqueur génétique prédictif des complications, micro et macrovasculaires, est controversé<sup>103</sup>. Chez les enfants diabétiques, les travaux sur la Lp(a) sont très rares et il n'y a pas d'études sur les relations entre la Lp(a) et les trois principales complications du diabète à un stade subclinique (rétinopathie, neuropathie, néphropathie).

C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier les relations entre Lp(a), HbA1c, fructosamine, (apo)lipoprotéines et complications subcliniques, dans une population de 106 jeunes patients diabétiques de type 1, âgés de 1 à 30 ans, tous devenus diabétiques avant l'âge de 16 ans<sup>104</sup>.

Les concentrations sanguines de Lp(a) ne sont pas significativement augmentées par rapport à celles des témoins, comme celles du cholestérol HDL et de l'apolipoprotéine A1, alors que les taux de triglycérides, du cholestérol LDL et de l'apolipoprotéine B sont plus élevés et sont liés au mauvais contrôle métabolique, confirmant une étude antérieure<sup>97</sup>. En revanche, il n'y a pas de relation entre les taux d'HbA1c ou de fructosamine et ceux de la Lp(a).

Un taux élevé de Lp(a) (> 30 mg/dl) n'est un marqueur d'aucune des trois principales complications à un stade subclinique ; au contraire, des concentrations plus basses de Lp(a) sont mesurées chez les patients ayant une neuropathie ou une néphropathie subclinique. En 2003, le rôle de la Lp(a) dans les complications du diabète n'était toujours pas très clair<sup>105</sup>.

### **Anomalies de l'activité anti-oxydante : relations avec les complications subcliniques**

La pathologie de l'athérosclérose diabétique est

multifactorielle. Les radicaux libres, produits par l'auto-oxydation du glucose et par la glycation des protéines, ont été incriminés dans le processus athérogène par leur rôle dans l'oxydation des lipides tant plasmatiques que cellulaires, notamment au niveau de la paroi artérielle<sup>106</sup>. Le cholestérol LDL oxydé est le principal formateur des cellules spumeuses. La modification oxydative du cholestérol LDL provoque une riposte auto-immune.

Il nous a donc paru intéressant d'analyser le status anti-oxydant érythrocytaire et plasmatique, ainsi que le cholestérol LDL oxydé des jeunes sujets diabétiques, en relation avec les complications subcliniques, d'autant plus que les études pédiatriques sont quasiment inexistantes.

*Faible diminution de certains éléments de la défense anti-oxydante plasmatique et érythrocytaire : glutathion peroxydase (si neuropathie subclinique) et réductase, vitamine C (si néphropathie subclinique)*

Nous avons mesuré quelques paramètres biologiques qui jouent un rôle dans la défense contre la toxicité des radicaux oxydatifs (vitamines C et E plasmatiques, glutathion peroxydase, glutathion réductase et superoxyde dismutase érythrocytaires) chez 119 patients diabétiques âgés de  $17,0 \pm 7,0$  ans, avec une durée de diabète de  $8,2 \pm 6,4$  ans, et dont l'HbA1c vaut  $6,7 \pm 1,5$  % (limite supérieure normale : 5,5%)<sup>107-109</sup>. Il existe une diminution de la glutathion peroxydase (chez les sujets qui ont une neuropathie subclinique), de la glutathion réductase (en relation avec l'âge des patients et la durée du diabète) et de la vitamine C (chez ceux qui ont une néphropathie subclinique, peut-être par une fuite rénale accrue), témoignant de l'existence d'un stress oxydatif chez les jeunes diabétiques.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation entre les paramètres anti-oxydants et l'HbA1c, mais il faut souligner que le taux moyen d'HbA1c de nos patients n'est pas très haut. Des taux élevés de vitamines E sont mesurés chez les patients les moins bien équilibrés, et en conséquence hyperlipémiques, à cause de l'augmentation de la capacité de transport de cette vitamine.

En conclusion, il existe un stress oxydatif modéré chez les jeunes sujets diabétiques au degré de contrôle glycémique moyen satisfaisant. On note une diminution de la glutathion peroxydase chez les sujets qui ont une neuropathie subclinique. Le stress oxydatif peut diminuer l'activité de la Na+K+-ATPase<sup>110</sup>, ce qui ralentit la conduction nerveuse<sup>74</sup>. En cas de néphropathie subclinique, on observe une diminution de la vitamine C, sans doute par perte urinaire. La question du traitement anti-oxydant préventif n'a pas de réponse absolue<sup>111</sup>. Contrairement à certaines assertions, la variabilité glycémique n'augmente pas le stress oxydatif<sup>112</sup>.

### *Absence d'augmentation du cholestérol LDL oxydé, même en présence de complications subcliniques*

Comme des changements qualitatifs des lipoprotéines, suite à leur oxydation par les radicaux libres, peuvent jouer un rôle important dans le développement de la micro- et de la macro-angiopathie, nous avons décidé d'étudier les autoanticorps contre le cholestérol LDL oxydé et le status anti-oxydant total, ainsi que les taux de vitamines A et E, chez 110 jeunes diabétiques en relation avec les lipoprotéines, l'HbA1c et les complications subcliniques<sup>113</sup>.

Ils sont âgés de 2 à 36 ans (médiane : 15 ans), la durée du diabète varie entre 6 mois et 30 ans (médiane : 5 ans), et l'HbA1c moyenne vaut 7,1 %. Le status anti-oxydant total et les taux de vitamines A et E ne sont pas diminués par rapport aux normes, y compris chez ceux qui sont porteurs de complications subcliniques. Il n'y a pas de relations avec l'HbA1c. Les autoanticorps contre le cholestérol LDL oxydé ne sont pas augmentés et ne sont liés ni à l'HbA1c, ni aux taux de cholestérol LDL ou HDL, ni à la présence de complications subcliniques. Ils diminuent avec l'âge (comme chez les sujets non diabétiques) et la durée du diabète, ce qui pourrait refléter le début du processus athérosclérotique puisque les autoanticorps contre le cholestérol LDL oxydé sont l'expression immunologique de l'oxydation lipidique.

En conclusion, chez nos patients diabétiques avec un assez bon contrôle glycémique, on n'a pas pu mettre en évidence d'anomalies de la peroxydation lipidique ni du status anti-oxydant total, même chez ceux qui sont porteurs de complications subcliniques. Dans une autre étude chez des jeunes diabétiques qui ont une HbA1c plus élevée, il est conclu que le stress oxydatif peut contribuer au dysfonctionnement microvasculaire<sup>114</sup>.

### **Protéine C-réactive hautement sensible: indicateur du risque de complications**

Un processus inflammatoire est impliqué dans le développement de l'athérosclérose. Les dosages de protéines de phase aiguë et en particulier de la protéine C-réactive produite par le foie sont intéressants. Des mesures hautement sensibles de CRP (CRP-hs) ont été développés, de manière à pouvoir détecter des augmentations faibles mais significatives et reproductibles. Des études ont mis en évidence que des taux élevés de CRP-hs pouvaient être utilisés comme prédicteurs de pathologies cardiovasculaires chez des sujets asymptomatiques<sup>115</sup>.

Comme peu d'informations existent chez les diabétiques de type 1, nous avons essayé de déterminer si des taux élevés de CRP-hs existent chez les jeunes diabétiques et si une relation peut être trouvée entre les lipides plasmatiques et les complications sub-cliniques<sup>116</sup>. Les patients ont été classés en 2 groupes : A, sans complication subclinique ; B, avec au moins une complication subclinique.

Les taux de CRP-hs sont significativement plus élevés chez les 126 patients diabétiques par rapport aux 52 sujets contrôles ( $2,6 \pm 4$  mg/L vs  $0,7 \pm 0,7$  mg/L ;  $p < 0,001$ ). Cette différence persiste lors de la comparaison des témoins avec les 81 patients du groupe A ( $2,0 \pm 3,1$ ;  $p < 0,01$ ) et les 45 du groupe B ( $3,6 \pm 5,1$  ;  $p < 0,001$ ). Les taux de CRP-hs sont corrélés au cholestérol total, au rapport cholestérol total/HDL-cholestérol, et au LDL-cholestérol pour les 2 groupes de patients. Les corrélations avec les triglycérides, l'âge et la durée du diabète ne sont significatives que dans le groupe A. L'analyse multivariée montre que seuls l'âge, le rapport CT/HDL-c et la CRP-hs sont des prédicteurs indépendants de risque de complications. La CRP-hs a l'*Odds ratio* le plus élevé.

En conclusion, les taux de CRP-hs sont 3 fois plus élevés chez les jeunes diabétiques sans complication (actuellement, mais plus tard, certains en développeront) que chez les témoins et 5 fois plus élevés chez les sujets diabétiques ayant au moins une complication subclinique. Le dosage de la CRP-hs semble donc être un indicateur intéressant du risque de développer des complications ; vient ensuite le rapport CT/HDL-c. L'association entre un marqueur inflammatoire et des paramètres lipidiques a été retrouvée dans une autre étude chez des jeunes diabétiques<sup>117</sup>.

## **AUTRES COMPLICATIONS SUBCLINIQUES**

### **Perturbations métaboliques des érythrocytes et des polynucléaires neutrophiles**

Comme l'hyperglycémie provoque une glycation des protéines de l'organisme et des perturbations hémorrhéologiques, nous avons tenté d'en mesurer les répercussions sur le métabolisme des érythrocytes qui livrent l'oxygène aux différents organes, et des polynucléaires neutrophiles qui assurent une défense contre les infections.

### *Augmentation de l'activité glycolytique des globules rouges : liée au contrôle glycémique*

Chez les jeunes sujets diabétiques, nous avons mis en évidence une hyperconsommation du glucose par les érythrocytes corrélée à la fois à la glycémie concomitante et à l'HbA1 totale, une augmentation de l'activité de la phosphofructokinase, une relation négative entre l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) et la glycémie, et une relation positive entre le 2,3 DPG (Di-Phospho-Glycérate) et l'HbA1<sup>118</sup>. L'augmentation du 2,3 DPG compense la plus grande affinité de l'HbA1 pour l'oxygène. En conclusion, il existe une augmentation de l'activité glycolytique des globules rouges qui ont besoin de plus d'énergie pour équilibrer leur balance métabolique. L'activité glycolytique et les concentrations d'ATP et de 2,3 DPG sont liées au degré de contrôle à court et à moyen terme.

Puisque les perturbations du fonctionnement

érythrocytaire sont incriminées, entre autres, dans la genèse de la micro-angiopathie, il semble prudent d'exiger un excellent contrôle métabolique chez les jeunes patients diabétiques, aussi de ce point de vue. *Glycation des protéines plasmatiques : diminution de la migration des polynucléaires neutrophiles et stimulation de la phagocytose des levures*

Différentes fonctions des polynucléaires neutrophiles ont été étudiées chez 20 jeunes patients diabétiques âgés de 13 à 25 ans, avec une durée de diabète de 2 à 16 ans<sup>119</sup>. Les seules anomalies mises en évidence sont une diminution de la migration des polynucléaires neutrophiles et une stimulation de la phagocytose des levures, toutes deux corrélées au taux d'HbA1 totale. La diminution de la migration des polynucléaires neutrophiles, liée à l'hyperglycémie a été retrouvée dans le diabète de type 1 comme dans le type 2<sup>120</sup>. Le mécanisme, dépendant de la glycation des protéines qui stimule la phagocytose, est inconnu.

En conclusion, les anomalies de la fonction des polynucléaires neutrophiles dans le diabète résultent à la fois de facteurs inhibants et stimulants et sont dépendantes du degré de contrôle.

#### « Syndrome » de la T3 basse : lié à l'HbA1c

Chez les sujets diabétiques de type 1, on peut mettre en évidence des anticorps anti-nucléaires et des autoanticorps antitissulaires (cellules pariétales gastriques, muscles striés, thyroïde, etc.)<sup>121</sup>. C'est la raison qui nous a fait étudier les anomalies thyroïdiennes subcliniques dans un groupe de 64 enfants diabétiques âgés de  $13,8 \pm 4,2$  ans dont la durée du diabète est  $5,6 \pm 3,9$  ans, en comparaison avec un groupe témoin du même âge<sup>122</sup>. Seules les concentrations de triiodothyronine (T3) sont statistiquement plus basses chez les enfants diabétiques que chez les témoins ; elles sont négativement corrélées aux taux d'HbA1c, mais également à la glycémie concomitante. Ceci suggère que des modifications brèves de la glycémie pourraient influencer la T3 sans doute par son action sur la T4-5' déiodinase. En revanche, les concentrations de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), de T4 (thyroxine) et rT3 (*reverse T3*) ne sont pas différentes chez les jeunes diabétiques par rapport aux témoins. La corrélation négative entre l'HbA1c et la T3 a été confirmée par Radetti et al<sup>123</sup>.

En conséquence, l'étude de la fonction thyroïdienne des patients diabétiques doit faire appel aux mesures sériques de la TSH et de la T4 libre, et non de la T3. Kordonouri et al<sup>124</sup> ont montré que 10 % des enfants diabétiques, avec un âge médian de 13 ans, avaient des taux élevés d'anticorps antithyroperoxydase. Endéans 3 à 4 ans, 50 % d'entre-eux développent des problèmes thyroïdiens.

#### Hypomagnésémie : liée à l'HbA1c et aux complications subcliniques

Les études pédiatriques sur la déplétion en magnésium (Mg) sont rares et il n'existe pas de données sur le contenu érythrocytaire en Mg (CEM), ce qui est important car 99% du Mg total est intracellulaire. De plus, il n'y a pas de données sur les relations entre l'hypomagnésémie, l'HbA1c et les complications subcliniques. En conséquence, nous avons étudié ce problème.

La magnésémie, le CEM, la magnésurie et l'HbA1c ont été mesurés chez 118 patients diabétiques de type 1 âgés de  $19 \pm 8$  ans, avec une durée de diabète de  $11 \pm 8$  ans, et chez 96 témoins<sup>125</sup>.

La conclusion est que la magnésémie et le CEM sont plus bas chez les sujets diabétiques. L'hypomagnésémie est liée à l'âge, la durée du diabète, le mauvais contrôle métabolique et la présence de complications subcliniques. Le CEM est négativement corrélé à la magnésurie, liée à la micro-albuminurie et à la  $\beta$ 2-microglobulinurie. Il a été montré que l'hypomagnésémie pouvait être associée à une athérosclérose précoce<sup>126</sup>. L'augmentation de la clearance du Mg due à l'hyperglycémie a aussi été confirmée<sup>127</sup>.

Il faut donc rechercher, chez les jeunes diabétiques, une déplétion en Mg et envisager un traitement substitutif en plus de viser à diminuer l'HbA1c.

#### Infection à *Helicobacter pylori* et éradication : pas liées à l'HbA1c

L'*Helicobacter pylori* (HP) est responsable d'une des infections chroniques les plus répandues dans le monde qui peut provoquer des gastrites, des ulcères, voire des cancers gastriques. Il a été prétendu que cette infection est plus fréquente chez les sujets diabétiques<sup>128</sup>. Le lien entre l'infection stomacale à HP et le contrôle métabolique du diabète n'a pas été clairement établi, et très peu d'études ont été réalisées chez les jeunes diabétiques type 1. En conséquence, nous avons investigué la relation entre l'hémoglobine glyquée (HbA1c), et l'infection active par HP<sup>129</sup>.

L'étude inclut 100 jeunes diabétiques de type 1 séropositifs pour l'HP : 49 Caucasiens européens (CE) et 51 Caucasiens maghrébins (CM) avec un niveau socio-économique moindre. La sérologie pour l'HP est réalisée annuellement depuis le début du diabète. L'infection active à HP a été prouvée par le test respiratoire à l'urée marqué au C<sup>13</sup> (TRU) et par biopsie gastrique avec étude histologique et culture permettant d'établir un antibiogramme. A été calculée l'HbA1c moyenne annuelle ( $\pm 6$  mesures) avant et après éradication de l'HP démontrée par le TRU.

Sur les 100 sujets séropositifs pour l'HP, 49 cas d'infection ont été prouvés et traités. Leur âge moyen

( $\pm 1$  DS) est  $14,2 \pm 2,8$  ans et la durée du diabète lors de l'infection est  $6,2 \pm 2,3$  ans. La fréquence de l'infection est significativement plus élevée chez les CM que chez les CE (47 % vs 22 % ;  $p=0,001$ ). Chez 38 patients (78 %), l'éradication de l'HP a été obtenue après une seule cure d'antibiotiques; 11 sujets (22 %) ont nécessité un 2<sup>e</sup> traitement. Dans ces 2 sous-groupes, l'âge et la durée du diabète ne sont pas significativement différents ainsi que l'HbA1c moyenne annuelle avant traitement ( $7,3 \pm 1,5$  % vs  $7,8 \pm 0,8$  % ;  $p = 0,16$ ). Chez les 49 patients infectés, il n'y a pas de différence significative entre les moyennes annuelles d'HbA1c avant et après éradication ( $7,4 \pm 1,3$  % - vs  $7,9 \pm 1,1$ % ;  $p=0,08$ ). Parmi les 100 patients séropositifs pour l'HP, 45 se plaignaient de vagues douleurs abdominales, 24 d'entre eux étant réellement infectés.

En conclusion, l'infection à HP est 2 fois plus fréquente chez les CM que chez les CE, peut-être à cause d'un status socio-économique plus défavorable. Dans la population de jeunes diabétiques étudiée, il n'y a pas de relation entre l'infection active à HP et le contrôle glycémique. L'éradication de l'infection à HP n'améliore pas l'HbA1c.

## COMPLICATIONS SECONDAIRES AU TRAITEMENT

### Insulines-retard sans protamine : activation anormale du complément

Chez les patients diabétiques traités par un mélange d'insulines porcines Actrapid MC® et Monotard MC®, nous avons observé une augmentation anormale très significative du complément hémolytique total, du composant C3 et du rapport C3d/C3, témoignant d'un hypercatabolisme de C3<sup>130</sup>. Après passage de ces patients à un mélange d'insulines humaines Actrapid HM® et Insulatard HM®, ces perturbations se corrigent. La prévalence des complexes immuns circulants diminue de moitié de façon persistante, comme d'ailleurs les anticorps anti-insuline<sup>131</sup>. Ceci peut être bénéfique puisque des complexes immuns et des dépôts complémentaires sont retrouvés dans les lésions vasculaires et rénales.

Cela nous a conduit à étudier l'influence de différentes sortes de préparations insuliniques sur l'activation du complément *in vitro*<sup>132</sup>. Seules les insulines-retard sans protamine, animales ou humaines, provoquent une activation du système complémentaire par la voie alterne. En revanche, les insulines d'action rapide, monomériques ou non<sup>133</sup>, et les insulines NPH ne sont pas activatrices du complément.

En conclusion, il vaut mieux éviter d'utiliser les insulines-retard sans protamine. Les insulines-retard au zinc ont progressivement disparu.

### Risque de surpoids : 4 injections d'insuline chez les adolescents diabétiques

Dans une étude publiée il y a plus de 20 ans<sup>134</sup>,

peu de temps après la commercialisation des stylos-injecteurs d'insuline et le développement du système basal-prandial en 4 injections, nous avons montré que, dans les mois qui suivent le passage de l'insulinothérapie en 2 injections à celle en 4 injections, le principal avantage ressenti par les patients était la plus grande liberté alimentaire, mais qu'elle s'accompagnait d'un surpoids, alors que l'hémoglobine glyquée restait inchangée. En 1997, dans un travail qui a inclus 144 enfants diabétiques non sélectionnés de moins de 18 ans, nous avons confirmé que les taux d'HbA1c étaient aussi satisfaisants et identiques chez les sujets à 2 ou 4 injections d'insuline par jour qui reçoivent une éducation intensive, mais qu'on enregistrait un indice de Quetelet plus élevé chez les adolescents à 4 injections quotidiennes d'insuline, surtout chez les filles<sup>10</sup>. Ces conclusions ressortent également d'une vaste étude multicentrique internationale qui a inclus 2.873 enfants de moins de 18 ans<sup>135</sup>.

En conséquence, il n'y a aucun intérêt à proposer systématiquement le système basal-prandial aux enfants et aux adolescents dont la vie est régulière. Récemment, il a été montré que l'utilisation de la detemir comme insuline basale, au lieu de la NPH ne favorisait pas la prise de poids<sup>136</sup>.

## COMPLICATIONS PSYCHOLOGIQUES

### Meilleur est le contrôle glycémique, meilleur est le bien-être

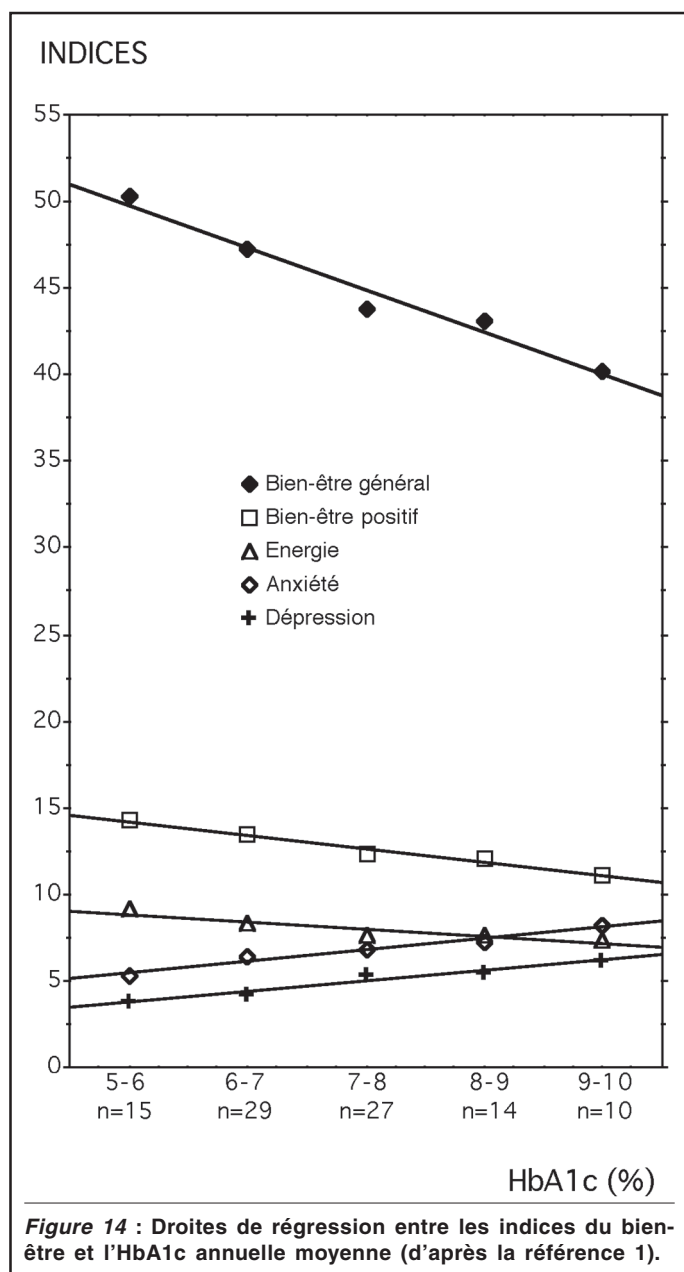
Le traitement vise à l'obtention du meilleur contrôle glycémique possible, donc à l'HbA1c la plus proche des valeurs normales. Cependant, il ne faut pas que les contraintes thérapeutiques obèrent la qualité de vie. C'est la raison pour laquelle nous avons essayé de mesurer objectivement le bien-être de nos patients totalement autonomes âgés de 14 à 38 ans (moyenne : 21), grâce à un questionnaire<sup>1</sup>. L'âge moyen au début du diabète est 10 ans, la durée moyenne du diabète, 12 ans. L'HbA1c annuelle des 100 patients, dont un quart de Maghrébins, est 7,3 %. Le bien-être général des femmes est un peu moindre que celui des hommes, par une plus grande tendance à la dépression ; les patients exerçant une activité professionnelle bénéficient d'un meilleur bien-être que les autres.

L'âge des patients, la durée du diabète, la fréquence des injections et de l'autosurveillance glycémique, l'existence de complications subcliniques sont sans influence sur le bien-être. En revanche, le bien-être est inversement proportionnel aux taux d'HbA1c : plus l'HbA1c s'élève, plus l'anxiété et la dépression croissent alors que simultanément l'énergie et le bien-être positif décroissent (Figure 14).

### Influence de la cohésion familiale et de l'alexithymie maternelle sur le contrôle glycémique

Aucune étude n'a étudié la perception de la mère et du père par rapport à la cohésion familiale ni





l'alexithymie maternelle et paternelle en relation avec l'équilibre glycémique de l'enfant. Dans ce travail, nous explorons la cohésion familiale et le niveau d'alexithymie des parents en lien avec le contrôle glycémique de leur enfant<sup>137</sup>. Notre hypothèse est que dans les familles diabétiques, plus la cohésion familiale est faible et plus l'alexithymie parentale est élevée, plus le contrôle glycémique de l'enfant est mauvais (HbA1c élevée, beaucoup d'hypoglycémies et d'hyperglycémies sévères).

Cette étude inclut 45 familles d'enfants âgés de 6 à 18 ans (25 filles et 20 garçons) souffrant du diabète de type 1. Un questionnaire socio-démographique et les informations à propos du diabète de type 1 ont été complétés. Les taux d'HbA1c, le nombre d'hypoglycémies sévères et d'hospitalisations pour hyperglycémie ont été collectés sur les 12 derniers mois. La cohésion familiale (FACES-III) et l'alexithymie parentale (TAS-20) ont été évaluées. Pour analyser les données, SPSS 11.5 a été utilisé.

Des analyses de régressions hiérarchiques montrent que la perception de la cohésion familiale par les mères prédit le nombre d'hypoglycémies sévères sur les 12 derniers mois ( $p < 0,05$ ). Les variables socio-démographiques parentales ( $p < 0,001$ ) et l'alexithymie maternelle ( $p < 0,05$ ) prédisent le nombre d'hospitalisations pour hyperglycémie au cours des 12 derniers mois. En ce qui concerne l'HbA1c, seules les variables socio-démographiques des parents (statut marital et professionnel) sont significatives (respectivement  $p < 0,01$  et  $p < 0,05$ ).

En conclusion, la perception maternelle de la cohésion familiale et l'alexithymie maternelle ont un impact sur le contrôle glycémique des enfants et adolescents diabétiques.

### Les caractéristiques alexithymiques prédisent près de 12% de l'HbA1c

L'étude examine la contribution respective de variables sociodémographiques, médicales et des caractéristiques alexithymiques de jeunes diabétiques de type 1 sur leur contrôle glycémique<sup>138</sup>.

L'échantillon se compose de 45 jeunes diabétiques de type 1 (8 à 12 ans). Les valeurs d'hémoglobine glycosylée (HbA1c), le nombre d'hypoglycémies sévères et d'hospitalisations pour hyperglycémie ont été récoltés pour les 12 mois précédents (3 mois pour les hypoglycémies sévères). Chaque participant a complété le questionnaire d'alexithymie pour enfants (AQ, Rieffe *et al.* 2006).

Des analyses de régressions hiérarchiques montrent que tant les variables démographiques (statut marital et éducation parentale ;  $p < 0,05$ ), que les variables médicales (durée du diabète et fréquence des autocontrôles quotidiens de la glycémie capillaire ;  $p < 0,01$ ) prédisent l'HbA1c. En outre, une des caractéristiques de l'alexithymie (difficulté à décrire verbalement ses émotions) s'est avérée être un facteur prédictif additionnel au delà des deux précédents, ( $p < 0,01$ ), expliquant 11,5 % de la variance de l'HbA1c.

En conclusion, les résultats indiquent pour la première fois que les enfants qui ont des difficultés pour exprimer leurs émotions à autrui sont plus à risque pour le contrôle glycémique. Dans l'avenir, il semble important de détecter les jeunes diabétiques ayant de telles difficultés et de considérer des interventions spécifiques pour les aider.

### CONCLUSION

La clinique de diabétologie pour enfants et adolescents de l'Université Libre de Bruxelles, avec d'importants collaborateurs extérieurs, a réalisé en 40 ans de nombreuses études cliniques, notamment en matière de dépistage des complications liées au diabète, à un stade subclinique d'anomalies fonctionnelles, souvent encore réversibles par l'amélioration du contrôle glycémique, avant que des

lésions irréversibles ne s'installent et ne dégèrent en complications invalidantes. Nous pensons avoir eu une action de pionniers dans plusieurs domaines. Cette recherche clinique est indispensable pour rester à la « pointe » dans sa spécialité et, en l'occurrence, pour progresser dans le dépistage et la prévention des complications du diabète, donc pour améliorer la qualité des soins et de la vie des jeunes diabétiques, et, in fine, faire faire des économies en frais de santé à moyen et long-termes. Comme, la recherche clinique prend du temps, ce qui a un coût dans l'immédiat alors que les économies engendrées n'apparaîtront que plus tard, il devient de plus en plus difficile de l'exercer dans nos hôpitaux dits universitaires, car les gestionnaires n'ont trop souvent comme unique et inique ligne d'horizon l'équilibre financier à court-terme de leur seule institution, sans trop d'égards pour la qualité des soins qui n'est le plus souvent même pas mesurée objectivement<sup>139</sup>.

## BIBLIOGRAPHIE

- 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
- Hoey H, Aanstoot HJ, 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 : 1923-8
- Pirart J : Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective sur 4.400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 1977 ; 3 : 97-107, 173-82, 245-56
- 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
- Verougstraete C, Libert J, Dorchy H : Discordant diabetic retinopathy in homozygous twins: the importance of good metabolic control. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 658
- Alcolado J : Genetics of diabetic complications. *Lancet* 1998 ; 351 : 230-1
- Mogensen CE : Genetics and diabetic renal disease: still a black hole. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1631-2
- Liew G, Klein R, Wong TY : The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2009 ; 49 : 35-52
- 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
- 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
- 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
- Dorchy H, Van Vliet G, Toussaint D, Ketelbant-Balasse P, Loeb H : Mauriac syndrome: three cases with angiofluorescein study. *Diabete Metab* 1979 ; 5 : 195-200
- Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH *et al.* : Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1125-32
- Donaghue KC, Fung ATW, Hing S *et al.* : The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 77-80.
- Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME *et al.* : Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1224-9
- Dorchy H, Veroustraete C, Verstappen A, De Schepper J, Haentjens M, Toussaint D : Longitudinal study on the first microangiographic abnormalities in childhood diabetes. Types of lesions and risk factors. *Hormone Res* 1991 ; 35 : 54
- Dorchy H, De Schepper J, Haentjens M, de Maertelaer V, Verougstraete C, Loeb H : The course of incipient diabetic retinopathy in youth -as revealed by fluorescein angiography. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1989 ; 18 : 101-6
- Williamson JR, Rowold E, Chang K *et al.* : Sex steroid dependency of diabetes-induced changes in polyol metabolism, vascular permeability, and collagen cross-linking. *Diabetes* 1986 ; 35 : 20-7
- Moran A, Jacobs DR, Steinberger J *et al.* : Insulin resistance during puberty. Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999 ; 48 : 2039-44
- Dorchy H, Loeb H : Functional abnormalities precede structural lesions in diabetic children and adolescents. *Transplantation Proc* 1986 ; 18 : 1494-5
- Dorchy H. : Dépistage des complications subcliniques chez les jeunes diabétiques: l'expérience bruxelloise. *Ann Pediatr (Paris)* 1998 ; 45 : 585-606
- Dorchy H, Toussaint D : Reversal of complications of diabetes mellitus with improved metabolic control. *J Pediatr* 1982 ; 100 : 337-8
- Dorchy H : Characterization of the early stages of diabetic retinopathy: importance of the breakdown of the blood-retinal barrier. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1213-4
- Burger W, Hovener G, Dusterhus R, Hartmann R, Weber B : Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with diabetes. A longitudinal study. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 17-22
- Weber B : Rétinopathie diabétique. In : Czernichow P, Dorchy H, eds. *Diabétologie pédiatrique*. Paris, Doin, 1989 : 259-82
- Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B : Diabetic angiopathy in children. *Diabetic Med* 1997 ; 14 : 1012-25
- ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) : Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Swift PGE, ed. Zeist, Netherlands, Publ Medforum, 2000 : 1-125
- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K : Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (Suppl 12) : 195-203
- Novotny HR, Alvis DL : A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961 ; 24 : 82-86

30. Toussaint D, Dorchy H : Exploration angiofluorescéinique de la rétinopathie diabétique infantile: étude préliminaire. Bull Soc Belge Ophthalmol 1974 ; 168 : 783-800
31. Dorchy H, Toussaint D : Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic children: incipient functional abnormality in diabetic retinopathy. Diabetes in the Young (Bulletin of International Study Group on Diabetes in Children and Adolescents) 1985 ; 12 : 18-46
32. Dorchy H : Screening for subclinical complications in young type 1 diabetic patients: experience acquired in Brussels. Pediatr Endocrinol Rev 2004 ; 1 : 380-403
33. Dorchy H, Toussaint D, Devroede 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
34. Dorchy H, Toussaint D, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Vandebussche E, Devroede M, Loeb H : Leakage of fluorescein: first sign of juvenile diabetic retinopathy. Acta Pædiatr Scand 1979 ; suppl. 277 : 47-53
35. Dorchy H, Toussaint D : Fluorescein leakage: first sign of juvenile diabetic retinopathy. Lancet 1978 ; 1 : 1200
36. Dorchy H, Toussaint D : Mise en évidence d'un trouble précoce de la perméabilité des capillaires rétiniens diabétiques par angiographie fluorescéinique. In : Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1979 : 35-45
37. Dorchy H, Toussaint D : Rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne chez les jeunes diabétiques. Trouble fonctionnel initial de la rétinopathie dans le diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. Rev Med Brux 1984 ; 5 : 319-31
38. Dorchy H : Early diabetic retinopathy. Diabetologia 1987 ; 30 : 274
39. Veroustraete C, Toussaint D, De Schepper J, Haentjens M, Dorchy H : First microangiographic abnormalities in childhood diabetes-types of lesions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991 ; 229 : 24-32
40. Wardle EN : Vascular permeability in diabetics and implication for treatment. Diabetes Res Clin Pract 1994 ; 23 : 135-9
41. Kim JH, Kim JH, Yu YS, Cho CS, Kim KW : Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. J Cereb Blood Flow Metab 2009 ; 29 : 621-8
42. Pfister F, Feng Y, Vom Hagen F *et al.* : Pericyte migration. A novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. Diabetes 2008 ; 57 : 2495-502
43. Patz A : Retinal vascular diseases. N Engl J Med 1978 ; 299 : 1017-8
44. Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JF, Ruas MA : Detection of early retinal changes in diabetes by vitreous fluorophotometry. Diabetes 1979 ; 28 : 16-9.
45. Larsen M : Ocular fluorometry methodological improvements and clinical studies with special reference to the blood-retinal barrier permeability to fluorescein and fluorescein glucuronide. Acta Ophthalmol 1993 : Suppl 211 : 1-52
46. Haut J, Redor JY, Abboud E, van Effenterre G, Moulin F : Classification of diabetic retinopathy. Ophthalmologica 1987 ; 195 : 145-55
47. Salardi S, Rubbi F, Puglioli R *et al.* : Diabetic retinopathy in childhood: long-term follow-up by fluorescein angiography beginning in the first months of disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2001 ; 14 : 507-15
48. Dorchy H, Loeb H : More on « diabetic control » ! What is it ? J Pediatr 1977 ; 90 : 502-3
49. Malone JI, Van Cader TC, Edwards WC : Diabetic vascular changes in diabetes. Diabetes 1977 ; 26 : 673-9
50. Veroustraete C, Haentjens M, Dorchy H : Analyse de la micro-angiopathie des jeunes diabétiques par l'angiographie rétinienne. Relations avec la durée du diabète, l'HbA1, les antigènes HLA-DR et la neuropathie. J Fr Ophtalmol 1986 ; 9 : 665-6
51. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques et quelle est la fréquence des complications subcliniques? Avec 4 ans de recul supplémentaire. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 294-6
52. Dorchy H, Despontin M, Haumont D, Toussaint D, De Vroede M, Loeb H : Hémoglobine glycosylée et estimation clinique du degré de contrôle du diabète. Relations avec la glycémie, la cholestérolémie, la triglycéridémie, la durée du diabète et la rétinopathie. Etude de 85 enfants et adolescents diabétiques. Ann Pediatr (Paris) 1982 ; 29 : 319-26
53. Dorchy H, Claes C, Veroustraete C : Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. Role of BMI. Diabetes Care 2002 ; 25 : 798-9
54. Zangh L, Krentowski G, Albert A, Lefebvre P : Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. Diabetes Care 2001 ; 24 : 1275-9
55. Toussaint D : Fluoroangiographie de la rétine dans le diabète. J Fr Ophtalmol 1982 ; 5 : 733-9
56. Daneman D, Drash A, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB : Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). Diabetes Care 1981 ; 4 : 360-5
57. Dorchy H, Toussaint D, Veroustraete C, Lemiere B : Transient acute disc swelling associated with improved metabolic control in an adolescent with type 1 diabetes: role of dexamethazone therapy. Eur J Pediatr 1985 ; 143 : 187-90
58. Dorchy H : Papillopathie oedémateuse et classification de la rétinopathie diabétique. Diabete Metab 1984 ; 20 : 303-4
59. Abhary S, Hewitt AW, Burdon K, Craig JE : A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. Diabetes 2009 ; 58 : 2137-47
60. Haumont D, Dorchy H, Pelc S : EEG abnormalities in diabetic children. Influence of hypoglycemia and vascular complications. Clin Pediatr 1979 ; 18 : 750-3
61. Dorchy H, Toussaint D, Haumont D, Loeb H : Relationship between some clinical and biological factors and incipient diabetic retinopathy diagnosed by fluorescein angiography. Am J Ophthalmol 1983 ; 96 : 108-10
62. Poortmans J, Dorchy H, Toussaint D : Urinary excretion of total proteins, albumin, and  $\beta$ 2-microglobulin during rest and exercise in diabetic adolescents with and without retinopathy. Diabetes Care 1982 ; 5 : 617-23
63. Dorchy H, Noël P, Krüger M, De Maertelaer V, Dupont D, Toussaint D, Pelc S : Peroneal motor nerve conduction velocity in diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control, HLA-DR antigens, retinopathy, and EEG. Eur J Pediatr 1985 ; 144 : 310-5
64. Krüger M, Brunko E, Dorchy H, Noël P : Femoral versus peroneal neuropathy in diabetic children and adolescents. Relationships to clinical status, metabolic control and retinopathy. Diabete Metab 1987 ; 13 : 110-5

65. Hauser E, Strohmayer C, Seidl R, Birnbacher R, Lischka A, Schober E : Quantitative EEG in young diabetics. *J Child Neurol* 1995 ; 10 : 330-4
66. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH : Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994 ; 37 : 643-50
67. Kodl CT, Seaquist ER : Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine Rev* 2008 ; 29 : 494-511
68. O'Connell MA, Harvey AS, Mackey MT, Cameron FJ : Does epilepsy occur more frequently in children with type 1 diabetes? *J Paediatr Child Health* 2008 ; 44 : 586-9
69. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH : Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 108-14
70. Wysocki T, Harris MA, Mauras N *et al.* : Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1100-5
71. Noël P, Dorchy H, Loeb H : Neurophysiological evaluation of subclinical neuropathy in juvenile diabetes. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1981 ; 9 : 130-9
72. Barkai L, Kempler P, Vamosi I, Lukacs K, Marton A, Keresztes K : Peripheral sensory nerve dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998 ; 15 : 128-33
73. Turgut N, Karasalioglu S, Kucukugurluoglu Y, Balci K, Ekuklu G, Tutunculer F : Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clin Neurophysiol* 2004 ; 115 : 1452-6
74. Dorchy H : Complications neurologiques. In : Czernichow P, Dorchy H, eds. *Diabétologie pédiatrique*. Paris, Doin, 1989 : 307-25
75. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R : Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1553-79
76. Brill V, Ngo M : Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000 ; 23 : 1427-30
77. Kandel K, Rondia G, Dorchy H : Cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients: diagnosis by statistic and spectral analysis of heart rate variability. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 (suppl 3) : 1072
78. Massin MM, Derkenne B, Tallsund M, Rocour-Brumioul D, Ernould C, Lebrethon M-C, Bourguignon J-P : Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1845-50
79. Riihimaa PH, Suominen K, Jantti V, Knip M, Tapanainen P, Tolonen U : Cardiovascular autonomic reactivity is decreased in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002 ; 19 : 932-8
80. Anderson AR, Sandahl CJ, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T : Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent diabetes): an epidemiological study. *Diabetologia* 1983 ; 25 : 496-501
81. Drummond KN : Rein et diabète. In : Czernichow P, Dorchy H, eds. *Diabétologie pédiatrique*. Paris, Doin, 1989 : 283-306
82. Arun CS, Stoddart J, Mackin P, MacLeod JM, New JP, Marshall SM : Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2144-9
83. Soper CPR, Barron JL, Hyer SL : Long-term glycaemic control directly correlates with glomerular filtration rate in early type 1 diabetes mellitus before the onset of microalbuminuria. *Diabetic Med* 1998 ; 15 : 1010-14
84. Cambier P : Application de la théorie de Rehberg à l'étude clinique des affections rénales et du diabète. *Ann Med* 1934 ; 35 : 273-99
85. Dorchy H : Néphropathie diabétique: évolution naturelle, diagnostic précoce, prévention. *CR Soc Belge Pediatr* 1992 ; 24 (4) : 11-20
86. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC *et al.* : Genome association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009 ; 58 : 1403-10
87. Mogensen CE, Vittinghus E : Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. *Scand J Clin Lab Invest* 1975 ; 35 : 295-300
88. Poortmans J, Dewancker A, Dorchy H : Urinary excretion of total protein, albumin and  $\beta$ 2-microglobulin during exercise in adolescent diabetics. *Biomedicine Express* 1976 ; 25 : 273-4
89. Poortmans JR, Dorchy H : Exercise, kidney responses and diabetes. In: Kawamori R, Vranic M, Horton ES, Kubota M., eds. *Glucose fluxes, exercise and diabetes*. Great Britain, Smith-Gordon 1995 : 85-90
90. Kordonouri O, Kahl A, Jörres A, Hopfenmüller W, Danne T : The prevalence of incipient tubular dysfunction, but not glomerular dysfunction, is increased in patients with diabetes onset in childhood. *J Diabetes Complications* 1999 ; 13 : 320-4
91. Hong CY, Chia KS : Markers of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998 ; 12 : 43-60
92. Poortmans J, Dorchy H, De Maertelaer V : Subclinical proteinuria in type 1 diabetic children and adolescents: relationship to duration of diabetes, metabolic control, HLA-DR type, retinopathy and neuropathy. *Diabetic Nephropathy* 1984 ; 3 : 123-6
93. Bernard AM, Ouled A, Goemare-Vanneste J *et al.* : Microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early glomerular damage in diabetes than micro-albuminuria. *Clin Chem* 1988 ; 34 : 1920-1
94. Carlier L, Willems D, Dorchy H : Would increased urine transferrin excretion be a predictive marker of early glomerular dysfunction in type 1 young diabetic patients? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 (suppl 3) : 1072
95. Poortmans JR, Dorchy H : Would acid aminoglycans be a predictive marker of early glomerular dysfunction in type 1 young diabetic patients? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 (suppl 3) : 1072
96. Poortmans JR, Waterlot B, Dorchy H : Training effect on postexercise microproteinuria in type I diabetic adolescents. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1988 ; 17 : 166-72
97. Willems D, Dorchy H : Taux des lipoprotéines et des apolipoprotéines chez les jeunes diabétiques insulinodépendants. Relations avec l'hémoglobine glycosylée et la fructosamine. *Presse Med* 1990 ; 19 : 17-20
98. Willems D, Dorchy H : Sous-fractions du HDL-cholestérol chez les jeunes diabétiques insulinodépendants. *Presse Med* 1991 ; 20 : 86
99. Romano G, Tilly-Kiesi MK, Patti L *et al.* : Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and their subclasses in IDDM patients. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 193-200

100. Abraha A, Schulz C, Konopelska-Bahu T *et al.* : Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1999 ; 16 : 598-604
101. Dorchy H, Bourguet K : Nutritional intake of Belgian diabetic children. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1046-7
102. Haffner SM : Lipoprotein (a) and diabetes: an update. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 835-40
103. Gazzaruso C, Garzaniti A, Buscaglia *et al.* : Lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) polymorphism in type 1 diabetes mellitus: relationships to microvascular and neurological complications. *Acta Diabetol* 1998 ; 35 : 13-8
104. Willems D, Dorchy H, DufRASne D : Serum lipoprotein (a) in type 1 diabetic children and adolescents: relationships with HbA1c and subclinical complications. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 175-8
105. Koschinski ML, Marcovina SM : The relationship between lipoprotein(a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003 ; 40 : 65-76
106. Yorek MA : The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Rad Res* 2003 ; 37 : 471-80
107. Ndahimana J, Dorchy H, Vertongen F : Activité anti-oxydante érythrocytaire et plasmatique dans le diabète de type 1. *Presse Med* 1996 ; 25 : 188-92
108. Dorchy H, Ndahimana J, Vertongen F : Erythrocyte and plasma antioxidant activity and subclinical complications in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 1165
109. Dorchy H : Lower plasma vitamin C levels in young type I diabetic patients with microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 1999 ; 13 : 119
110. Sytze van Dam P : Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; 18 : 176-84
111. Ceriello A : New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a « causal » antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1589-96
112. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH : Glucose variability; does it matter ? *Endocrinol Rev* 2009 (Epub ahead of print)
113. Willems D, Dorchy H, DufRASne D : Serum antioxidant status and oxidized LDL in well-controlled young type 1 diabetic patients with and without subclinical complications. *Atherosclerosis* 1998 ; 137 (Suppl) : S61-4
114. Martin-Gallan P, Carrasco A, Gussinyé M, Dominguez C : Changes in oxidant-antioxidant status in young diabetic patients from clinical onset onwards. *J Cell Mol Med* 2007 ; 11 : 1352-66
115. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N : C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 836-43
116. 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
117. Ladeia AM, Stefanelli E, Ladeia-Frota C, Moreira A, Hiltner A, Adan L : Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 424-6.
118. Cauchie P, Vertongen, F, Bosson D, Dorchy H : Erythrocyte metabolic alterations in type I diabetes : relationship to metabolic control. *Ann Biol Clin* 1992; 50: 9-13.
119. Dorchy H, Cantinieaux B, De Maertelaer V, Hariga C, Mascart F, Fondu P : Granulocyte functions in non-acidotic juvenile diabetes: evidence of a stimulating effect of plasma protein glycosylation. *Diabetes in the Young (ISGD/ISPAD)* 1992 ; 28 : 11-4
120. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B : Impaired leucocyte function in diabetic patients 1997 ; 14 : 29-34
121. Dorchy H, Lemiere B, Toussaint D, Gausset P : Anticorps anticellules des îlots de Langerhans et spécifiques d'organes chez les jeunes diabétiques. Relations avec l'âge, le début et la durée du diabète, la sécrétion résiduelle d'insuline endogène et la rétinopathie. *Nouv Presse Med* 1981 ; 10 : 2795-8
122. Dorchy H, Bourdoux P, Lemiere B : Subclinical thyroid hormone abnormalities in type 1 diabetic children and adolescents. Relationships to metabolic control. *Acta Pædiatr Scand* 1985 ; 74 : 386-9
123. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Barbin F, Pasquino B, Zachmann M : Altered adrenal and thyroid function in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1994 ; 31 : 138-40
124. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grüters-Kieslich A.: Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002 ; 19 : 518-21
125. Dorchy H, Declercq S, Willems D : Decreased magnesium levels in serum and erythrocytes of young type 1 diabetic subjects. Relationships with glycated hemoglobin levels (HbA1c) and subclinical complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1999 ; 44 : S27
126. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M : Serum magnesium concentrations in type 1 diabetic patients: relation to early atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 72 : 42-7
127. Djurhuus MS, Skott P, Vaag A, et al : Hyperglycaemia enhances renal magnesium excretion in type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2000 ; 60 : 403-9
128. Marrollo M, Latella G, Melideo D, et al : Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis* 2001 ; 33 : 21-9
129. Khalil T, Dorchy H, Scaillon M, Melot C : L'infection par *Helicobacter pylori* et son éradication ne sont pas liées aux taux d'hémoglobine glyquée des jeunes diabétiques de type 1. *Presse Med* 2007 ; 36 : 1191-5
130. Dorchy H, Duchateau J, D'Hooge D : Normalization of complement activation and consumption in diabetic children and adolescents after switch-over from porcine to semisynthetic human insulin. *Diabete Metab* 1988 ; 14 : 415-21
131. Dorchy H, Duchateau J, Bosson D, D'Hooge D : Transfer from 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
132. Duchateau J, Schreyen H. Dorchy H : Intermediate and long-acting preparations without protamine sulphate are complement activators in vitro. *Diabete Metab* 1992 ; 18 : 272-6
133. Duchateau J, Schreyen H. Dorchy H : Lack of in vitro complement activation by the human insulin analogue LYS (B28) PRO (B29). *Diabete Metab* 1994 ; 20 : 562-3
134. Dorchy H : Le stylo-injecteur d'insuline chez le jeune diabétique: liberté et prise pondérale excessive. *Pédiatrie* 1988 ; 43 : 697-702

135. Mortensen HB, Hougaard P : Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *DiabetesCare* 1997 ; 20 : 714–20
136. Marre M, Pinguet M, Gin H *et al.* : Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain : 52-week data from the PREDICTIVE study in a cohort of French patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2009 ; 35 : 496-75
137. Meunier J, Dorchy H, Luminet O : Does family cohesiveness and parental alexithymia predict glycaemic control in children and adolescents with diabetes? *Diabetes Metab* 2008 ; 34 ; 473-81
138. Housiaux M, Luminet O, Van Broeck N, Dorchy H : Alexithymia predicts glycaemic control of children with type 1 diabetes (submitted for publication).

139. Dorchy H : Les hôpitaux universitaires sont malades. *Le Soir* 1990 ; 17 décembre : 2

**Correspondance et tirés à part :**

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

Travail reçu le 15 octobre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 10 janvier 2010