

Développement de nouveaux outils de traitement

La prise en charge du jeune diabétique type 1

Dr méd. Dr phil. Philippe Klee, Dr méd. Mirjam Dirlewanger, Prof. Dr méd. Valérie M. Schwitzgebel

Unité d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques, HUG, Genève



Le diabète de type 1 est la maladie métabolique la plus fréquente chez l'enfant et la deuxième maladie chronique, après l'asthme. Il résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline. Le traitement consiste à remplacer l'insuline manquante par des injections sous-cutanées. Cette maladie chronique est unique dans la lourdeur de sa prise en charge avec des décisions à prendre 24 heures sur 24. Le développement de nouveaux outils de traitement permet d'optimiser le contrôle métabolique et la qualité de vie.



Philippe Klee

Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline. Il existe une prédisposition génétique au DT1 et une cause environnementale qui est encore mal définie. Le diagnostic est basé soit sur la glycémie, soit sur la mesure de l'hémoglobine glyquée (tab. 1) [1] avec la présence d'au moins un des marqueurs de l'au-

to-immunité qui sont les anticorps anti-GAD65, anti-IA-2 ou IA-2bêta, anti-insuline et anti-ZnT8. Le développement du DT1 est classé en 3 stades (1 à 3). Ce classement est important, car il permet la mise en place d'une surveillance accrue et ouvre la porte à de futures stratégies de prévention (tab. 2).

Le DT1 est resté mortel jusqu'à la découverte de l'insuline en 1921. Depuis lors, les moyens de traitement de la maladie ont évolué considérablement et il a été démontré dans les années 90 que les complications du diabète n'étaient pas inéluctables, mais qu'elles pouvaient être retardées par un traitement intensif de la maladie, selon un schéma «basal – bolus» comprenant 3 ou plus d'injections d'insuline humaine par jour [2]. Avec l'apparition des premiers analogues d'insuline rapides, des insulines modifiées afin d'accélérer leur entrée en action après injection sous-cutanée, en 1996 [3], un pas supplémentaire a pu être fait pour rapprocher l'insulinothérapie de la sécrétion physiologique d'insuline.

Les deux dernières décennies ont été marquées par l'amélioration de la prise en charge du diabète, mais

Tableau 1: Critères diagnostics de diabète sucré (selon les guidelines de l'«American Diabetes Association» [ADA] 2017).

Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l. Le jeun est défini comme une absence de prise calorique depuis au moins 8 heures

ou

Glycémie $\geq 11,1$ mmol/l, lors d'un test de tolérance au glucose, 2 heures après ingestion de 1,75 g/kg (maximum 75 g) de glucose

ou

Hémoglobine glyquée $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)

ou

Glycémie $\geq 11,1$ mmol/l à n'importe quel moment, accompagnée de symptômes classiques d'hyperglycémie

Tableau 2: Différents stades de développement du diabète de type 1 (selon les guidelines de l'«American Diabetes Association» [ADA] 2017).

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Stade	– Auto-immunité – Normoglycémie – Présymptomatique	– Auto-immunité – Dysglycémie – Présymptomatique	– Hyperglycémies nouvellement découvertes – Symptomatique
Critères diagnostiques	– Auto-anticorps – Normoglycémie	Dysglycémie: – Glycémie à jeun entre 5,6 mmol/l et 6,9 mmol/l – Glycémie entre 7,8 mmol/l et 11,0 mmol/l, lors d'une OGTT* – Hémoglobine glyquée entre 5,7 et 6,4% (39 et 46 mmol/mol)	– Symptômes cliniques classiques – Diabète selon critères diagnostiques

* Test de tolérance au glucose («oral glucose tolerance test» [OGTT]), 2 heures après ingestion de 1,75g/kg (maximum 75 g) de glucose

aussi par une augmentation importante de l'incidence de la maladie dans tous les pays du monde [4, 5], en particulier chez les jeunes enfants [6, 7]. On estime ainsi qu'environ 542 000 enfants de moins de 14 ans sont atteints de DT1 dans le monde [8], avec une incidence maximale de 64,3 enfants par 100 000 personnes – année en Finlande [4, 9] et une incidence de 13,1 enfants par 100 000 personnes – année en Suisse [10].

L'insulinothérapie fonctionnelle en pédiatrie

L'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) vise à mimer au plus proche la sécrétion d'insuline d'un individu non diabétique. Il a été démontré que cette approche améliorerait le contrôle métabolique et la qualité de vie des

patients adultes, sans pour autant augmenter le risque d'hypoglycémies [9]. Cette approche a aussi été adoptée comme le gold standard pour le traitement du DT1 chez l'enfant (fig. 1).

L'insuline basale

Le traitement par ITF comprend une insuline de base, afin de couvrir les besoins d'un individu et de maintenir la glycémie stable en l'absence d'alimentation. Les insulines analogues à action longue actuellement disponibles pour l'enfant sont l'insuline detemir (Levemir®), glargine (Lantus®) et degludec (Tresiba®) (fig. 2, tab. 3). Ces insulines sont injectées 1 à 2 fois par jour et leur dosage dépend de nombreux facteurs, tels que l'âge, le poids, l'activité physique, les habitudes alimen-

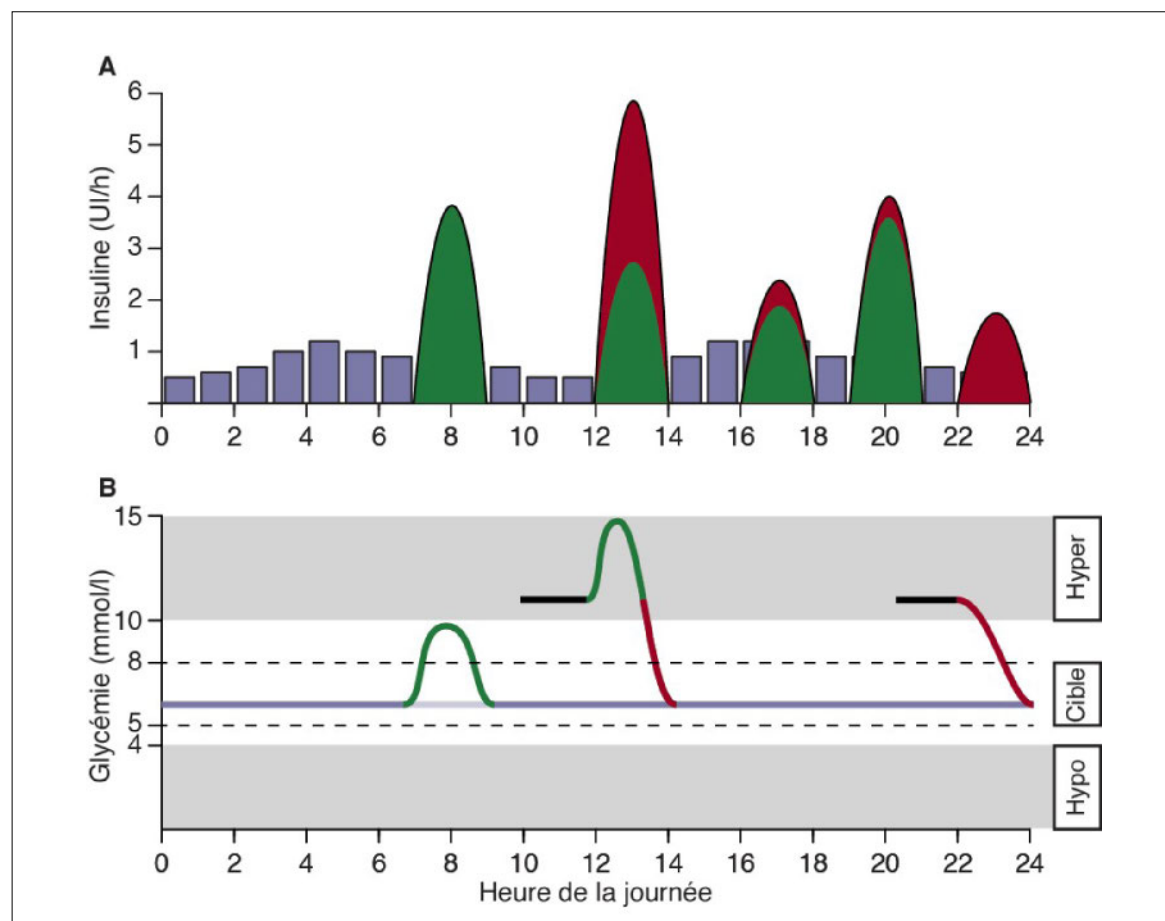


Figure 1: Principes de l'insulinothérapie fonctionnelle chez l'enfant (de: Dirlwanger M, Klee P, Schwitzgebel VM. PÄDIATRIE. 2016;5:35–41. Reproduction avec l'aimable autorisation du journal PÄDIATRIE, Rosenfluh Publikationen).

A) Afin de mimer au plus proche la sécrétion d'insuline d'un individu non diabétique, une insuline basale (bleu) est administrée sous forme d'injection d'une insuline à longue durée d'action ou sous forme de débit basal par une pompe à insuline. Avant chaque repas, de l'insuline «pour manger», un analogue d'insuline rapide, est administrée, afin de couvrir les besoins du patient, liés aux glucides ingérés (vert). L'insuline «de correction» (rouge) peut-être administrée avant un repas ou entre les repas et vise à normaliser une glycémie élevée. **B)** Le but de l'insuline basale est de maintenir la glycémie stable en absence d'alimentation (bleu). Le but de l'insuline «pour manger» est de ramener la glycémie en postprandial au niveau de celle mesurée en préprandial (vert). Le but de l'insuline «de correction» est de baisser une glycémie élevée mesurée avant un repas ou entre 2 repas (rouge) pour rejoindre une glycémie normale. En pratique, la dose d'insuline rapide administrée avant un repas se compose en général d'insuline «pour manger» et d'insuline «de correction».

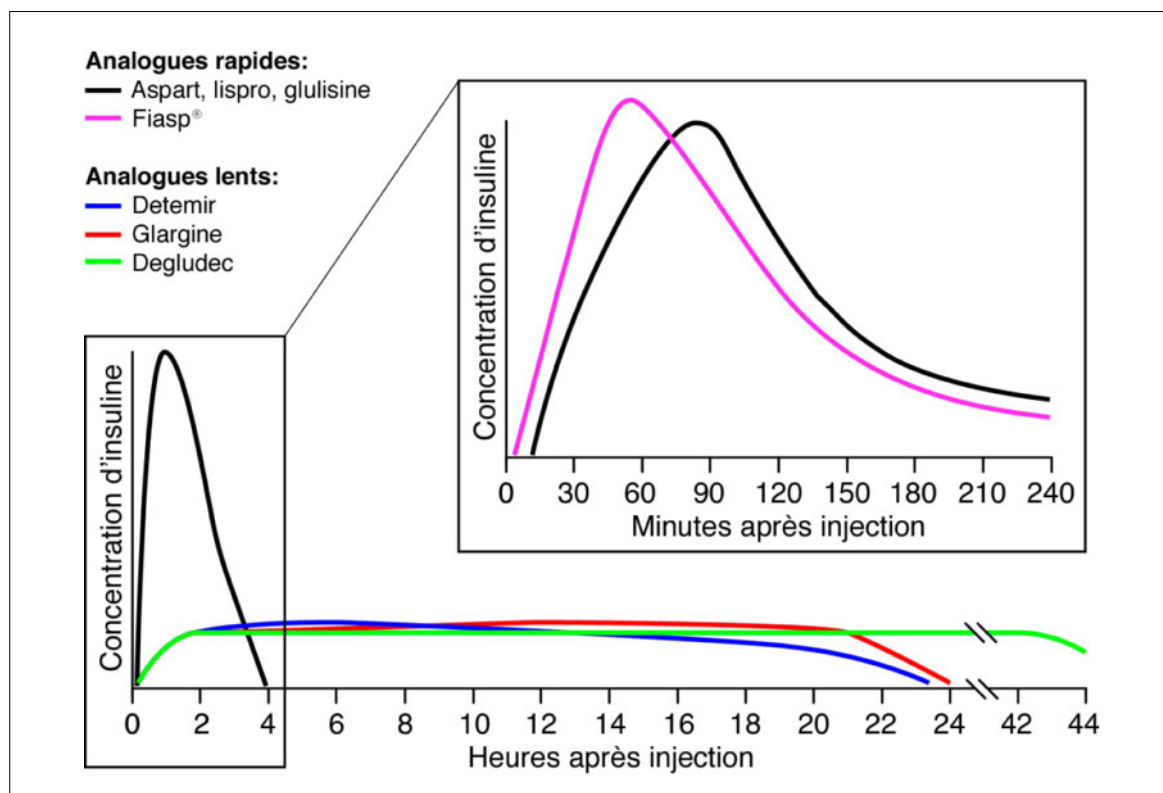


Figure 2: Insulines. Les analogues rapides tels que l'aspart, la lispro et la glulisine débutent leur action 10–15 minutes après l'injection et atteignent leur pic d'action entre 30 et 90 minutes après injection. Le nouvel analogue ultra-rapide, l'insuline Fiasp®, entre en action en moyenne 4,9 minutes après injection et atteint son pic d'action après 56,6 minutes, contre 82,3 minutes pour l'aspart. Les analogues lents tels que la detemir et la glargine ont une durée d'action maximale de 24 heures, alors que la degludec a une durée d'action supérieure à 42 heures.

Tableau 3: Propriétés pharmacocinétiques des analogues de l'insuline.

	Début d'action	Pic d'action	Demi-vie	Durée d'action	Administration	Références
Analogues rapides						
Aspart	10–15 minutes	0,5–1,5 heures		4–6 heures		[46, 47]
Lispro	10–15 minutes	0,5–1,5 heures		4–6 heures		
Glulisine	10–15 minutes	0,5–1,5 heures		4–6 heures		
Analogues lents						
Detemir			5–7 heures	Max. 24 heures	1–2 ×/jour	[48]
Glargine			12 heures	Max. 24 heures	1 ×/jour	
Degludec			25 heures	>42 heures	1 ×/jour	

taires ainsi que le développement pubertaire du patient. En cas de traitement par pompe à insuline, des analogues d'insuline rapide sont injectés en permanence à petite dose 24 heures sur 24. L'avantage de cette approche est de pouvoir tenir compte de besoins variables en fonction de l'horaire de la journée.

L'insuline pour couvrir les besoins lors des repas

Avant chaque repas, de l'insuline sous forme d'analogue rapide est administrée, afin de couvrir les besoins

liés aux glucides ingérés. Cette approche permet au patient une flexibilité dans la gestion de la quantité des glucides qu'il va manger ainsi que dans les horaires des repas.

L'insuline pour corriger les glycémies élevées

A tout moment – avant un repas ou entre deux repas – une glycémie élevée peut être corrigée à l'aide d'un analogue d'insuline rapide. La «dose de correction» indique de combien la glycémie va baisser lors de l'injec-

tion d'une unité d'insuline. En pratique, on apprend au patient à calculer combien d'insuline il doit s'injecter pour atteindre une glycémie dans la cible.

Les insulines rapides actuellement disponibles pour l'enfant sont l'insuline lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) et glulisine (Apidra®) (tab. 3) [11–13]. En plus, l'adjonction de niacinamide et de L-arginine à l'insuline aspart, a permis récemment d'accélérer l'entrée en action de cette dernière et a mené au développement d'une insuline encore plus rapide, la Fiasp® (tab. 4), donnant ainsi la perspective d'une réduction supplémentaire des hyperglycémies postprandiales [14, 15]. Elle sera prochainement approuvée (tab. 4).

Tableau 4: Comparaison des propriétés pharmacocinétiques des insulines aspart et Fiasp®.

	Début d'action	Pic d'action	Référence
Fiasp®	4,9 minutes	56,6 minutes	[14]
Aspart	11,2 minutes	82,3 minutes	

Outils informatiques facilitant l'application de l'ITF

De nombreux programmes permettant de calculer les doses d'insuline à administrer en fonction de la glycémie mesurée et d'éventuels glucides ingérés, ont été développés. Leur utilisation régulière améliore le contrôle métabolique de patients adultes et pédiatriques [16–18]. La possibilité de développer soi-même des programmes pour appareils mobiles a résulté en le développement d'applications par les patients pour les patients. En Suisse, plusieurs applications, telles que «GluCalc», «GoCarb» [19], ou «Webdia HUG» ont été développées. «Webdia HUG», par exemple, tire profit du fait que les smartphones sont connectés en permanence avec internet. L'utilisation d'un identifiant commun, à l'intérieur d'une famille permet l'échange des glycémies entre les différents appareils, mêmes mesurées par différentes personnes (fig. 3). De plus, elle permet à l'équipe de diabétologie d'accéder aux données des patients, afin d'améliorer la communication entre les patients et l'équipe pendant et entre les consultations.

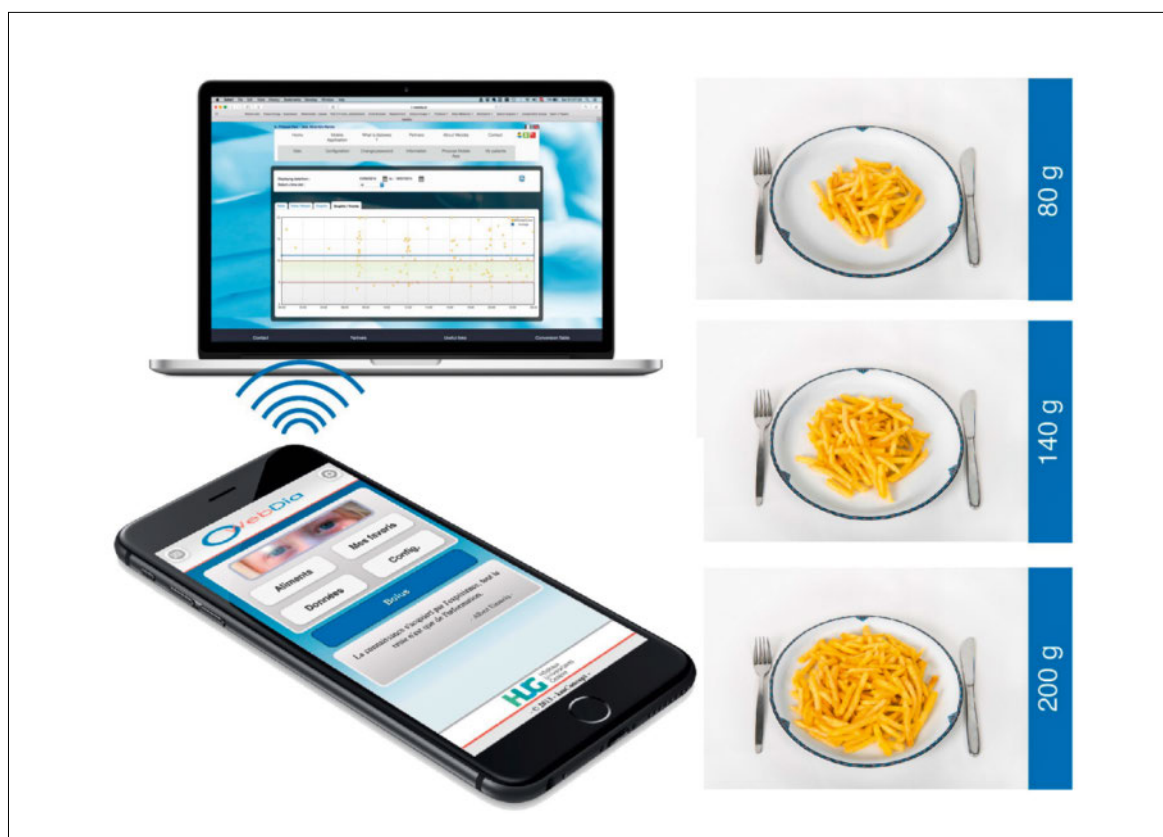


Figure 3: «Webdia HUG» – un programme pour calculer les doses d'insuline (de: Dirlewanger M, Klee P, Schwitzgebel VM. PÄDIATRIE. 2016;5:35–41. Reproduction avec l'aimable autorisation du journal PÄDIATRIE, Rosenfluh Publikationen). L'application «Webdia HUG» présente une interface très simple, de sorte à pouvoir être utilisée par les enfants. Elle permet de calculer les doses d'insuline, mais également d'évaluer les glucides contenus dans l'assiette, par comparaison avec des photos d'aliments. Les glycémies entrées dans l'application sont échangées entre appareils mobiles utilisant un même identifiant, ou avec internet, de sorte à pouvoir revoir les glycémies sur un site dédié à l'application. Plus d'information sous <http://www.webdia.ch>.

L'importance d'une alimentation équilibrée

L'enseignement nutritionnel fait intégralement partie de l'enseignement thérapeutique délivré aux enfants diabétiques et à leurs parents. Une alimentation saine et une régularité au niveau des repas restent importantes. Les apports énergétiques devraient provenir à hauteur de 50–55% d'hydrates de carbone, <35% de graisses et 15–20% de protéines [20]. L'enseignement aux patients de la notion d'index glycémique apporte un avantage par rapport au simple comptage des glucides, et la consommation de glucides à faible index glycémique est recommandée pour diminuer la variabilité des glycémies. Des programmes informatiques, tels que «Gluci-Chek®» de la firme Roche Diabetes Care France ou «Openfood» développé par le Laboratoire d'Epidémiologie Numérique de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) sont utiles aux patients, afin de déterminer facilement la composition des aliments ingérés. «Openfood», par exemple, permet de scanner les codes barres d'aliments vendus en Suisse avec l'appareil photo d'un smartphone et d'avoir ainsi accès directement à la composition d'un produit.

Cibles thérapeutiques

L'HbA_{1c} reflète indirectement la glycémie des 3 derniers mois et a une forte valeur prédictive des complications micro et macrovasculaires liées au diabète [2, 21], cependant elle n'informe pas sur la variabilité glycémique. La cible d'HbA_{1c} recommandée pour tous les âges pédiatriques est de <7,5% (58 mmol/mol), (Niveau d'évidence B selon l'«International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» (ISPAD), Niveau d'évidence E selon l'«American Diabetes Association» ADA [1, 22, 23]), alors que celle des adultes est de <7% (53 mmol/mol) (tab. 5). Une valeur d'HbA_{1c} < 7% peut cependant être raisonnablement visée également chez la plupart des enfants/adolescents. Elle doit être déterminée au minimum quatre fois par année.

Les complications microvasculaires et macrovasculaires doivent être recherchées dès l'enfance (tab. 6) [24].

Le dépistage de maladies auto-immunes souvent associées au DT1 doit aussi être effectué. La thyroïdite sur-

vient dans environ 17–30% des cas [25] et la maladie coeliaque survient plus de 10 fois plus fréquemment que dans la population générale, soit entre 1,6 et 16,4% selon les études [26]. Le tableau 6 récapitule les dépistages à prévoir chez les enfants DT1.

Hypoglycémies

Les symptômes/signes d'hypoglycémies consistent en des manifestations adrénergiques telles que des tremblements, sudations, tachycardie puis de neuroglucopénie avec trouble de la concentration, vision trouble, confusion et changement de l'état de conscience. Ces symptômes peuvent ne pas être ressentis par l'enfant en bas âge.

Les hypoglycémies sévères nécessitent l'aide d'un tiers et peuvent mener à des convulsions et au coma. Le traitement des hypoglycémies se fait par l'administration per os de 0,3 g/kg de glucides rapides (tab. 7) ou par l'in-

Tableau 6: Récapitulation des dépistages à prévoir chez les enfants avec un diabète de type 1 (DT1) (selon l'«International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» [ISPAD] 2014).

Complications microvasculaires	Dès quand	Fréquence
Néphropathie	Début puberté ou après 10 ans et DT1 depuis 2–5 ans	1x/an
Rétinopathie	Début puberté ou après 10 ans et DT1 depuis 2–5 ans	1x/an
Neuropathie	Dès puberté ou après 10 ans et DT1 depuis 5 ans	1x/an
Facteurs de risque		
Hypertension artérielle (≥P90 pour âge, sexe et taille)	Après 10 ans	1x/an
Dyslipidémie	Après 10 ans	Tous les 5 ans
Maladies auto-immunes		
Thyroïdite auto-immune	Au diagnostic	Tous les 1–2 ans
Maladie coeliaque	Au diagnostic	Tous les 2–5 ans

Tableau 5: Objectifs glycémiques et HbA_{1c} (selon l'«International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» [ISPAD] 2014 et l'«American Diabetes Association» [ADA] 2017. L'HbA_{1c} de 7,5% correspond à une glycémie moyenne de 9,3 mmol/l. La majorité des glucomètres et des appareils de monitoring du glucose fournissent cette information.

	A jeun / avant repas	Post prandiale	Au coucher	La nuit	HbA _{1c}	Glycémie moyenne
ISPAD	4,0–8,0 mmol/l	5,0–10,0 mmol/l	6,7–10,0 mmol/l	4,5–9,0 mmol/l	<7,5% <58 mmol/mol	9,3 mmol/l
ADA	5,0–7,2 mmol/l		5,0–8,3 mmol/l		<7,5% <58 mmol/mol	9,3 mmol/l

Tableau 7: Traitement des hypoglycémies selon l'âge/poids de l'enfant.

Prise en charge des hypoglycémies avec quelques exemples. Hypoglycémies simples: 0,3 g/kg de glucides rapides per os, à répéter après 20 minutes si nécessaire. Augmentation attendue de la glycémie de 3–5 mmol/l. Dès 50 kg de poids corporel, le resucrage adulte de 15 g de glucides rapides est adapté. En cas d'urgence il est toujours possible d'administrer 15 g de glucides indépendamment de l'âge.

Poids de l'enfant	Glucides 0,3 g/kg	Exemple de resucrage
<10 kg	3 g	0,3 dl de jus de fruits*, 1 morceau de sucre
10–20 kg	3–6 g	0,3 à 0,6 dl de jus de fruits*
20–30 kg	6–9 g	0,6 à 0,9 dl de jus de fruits* ou 1 cc miel ou 2 morceaux de sucres
30–40 kg	9–12 g	0,9 à 1,2 dl jus de fruits*
40–50 kg	12–15 g	1,2 à 1,5 dl jus de fruits* ou 3 morceaux de sucre
>50 kg	15 g	1,5 dl jus de fruits* ou 2 cc miel ou 4 morceaux de sucre

* Ou autres boissons sucrées

jection sous-cutanée de glucagon, ou encore par l'injection d'urgence intramusculaire de glucagon en cas de perte de connaissance (0,5 mg si <12 ans, 1,0 mg si >12 ans) ou encore, en cas d'accès vasculaire en place, par l'injection de 200 à 500 mg/kg de glucose, soit 2 à 5 ml/kg de glucose 10%.

En cas d'hypoglycémies répétées, les premiers symptômes adrénergiques peuvent disparaître et empêcher le patient de sentir l'hypoglycémie. On parle alors de «hypoglycemia unawareness». Ces patients sont particulièrement à risque de développer une hypoglycémie sévère et le traitement insulinaire doit être revu afin d'éviter toute nouvelle hypoglycémie pendant deux à trois semaines et restaurer l'activation du système nerveux autonome [27].

Importance de l'entourage du jeune diabétique

Le DT1 est une maladie chronique exigeante avec un besoin constant de contrôles glycémiques et d'adaptation des doses d'insuline. Les familles et l'enfant sont formés dès le diagnostic à prendre en charge cette maladie, mais l'enfant passant une grande partie de son temps à l'école, il est essentiel d'établir une collaboration étroite avec la direction des écoles et les enseignants pour garantir une prise en charge optimale et sûre [28].

Il est également important de rappeler qu'il ne faut pas transférer trop vite des responsabilités à l'enfant/adolescent dans la prise en charge de son diabète, ce qui pourrait détériorer l'adhérence thérapeutique et le contrôle glycémique (niveau d'évidence B) [1, 29].

Mode de surveillance et monitoring du glucose

L'auto-surveillance du glucose sanguin

L'auto-surveillance du glucose sanguin ou «self-monitoring of blood glucose» (SMBG) et l'HbA_{1c} sont deux moyens à disposition des patients et du corps médical pour évaluer l'efficacité du contrôle métabolique et pour prévenir les hypoglycémies.

Les recommandations (niveau d'évidence B [21]) de l'ADA en matière de SMBG sont d'effectuer un contrôle avant chaque repas et collations, ainsi qu'au coucher et d'ajouter des contrôles supplémentaires occasionnels en postprandial, avant l'exercice physique ou lors de symptômes d'hypoglycémie. Cela représente chez un jeune enfant au minimum 7 SMBG par jour.

Monitoring des corps cétoniques sanguins ou urinaires

Les corps cétoniques sanguins ou urinaires devraient être déterminés chez les enfants en cas d'hyperglycémies prolongées à ≥ 15 mmol/l ou lors de jours de maladie surtout avec douleurs abdominales et/ou vomissements (fig. 4). La présence de corps cétoniques associés à des hyperglycémies sont les signes précurseurs d'une possible décompensation acido-cétosique (DAC) et nécessitent l'administration rapide d'insuline. La détermination sanguine du taux de β -hydroxy-butyrate avec les bandelettes appropriées, permet de réduire les consultations en urgence et les décompensations surtout chez les enfants porteurs de pompe à insuline sous-cutanée qui n'ont pas de dépôts d'insuline lente [30].

Les systèmes de monitoring du glucose interstitiel en continu ou ponctuel

Le monitoring du glucose interstitiel en continu ou «continuous glucose monitoring system» (CGMS) est basé sur l'utilisation concomitante d'un capteur sous-cutané, d'un transmetteur et d'un moniteur. Notre glucose sanguin diffuse à travers la paroi vasculaire et atteint un équilibre avec le glucose interstitiel. Il existe par conséquent une bonne corrélation entre le taux de glucose sanguin et interstitiel. Les capteurs mesurent le taux de glucose interstitiel grâce à l'oxydation du glucose par l'enzyme glucose oxydase, ce qui produit une charge électrique. Une électrode en platine mesure le courant généré qui est linéaire à la concentration de glucose. Les données du glucose émanant du capteur cutané peuvent aussi être transmises sur un smartphone (moniteur) via bluetooth, comme avec le Dexcom® G5 Mobile ou le Guardian Connect®.

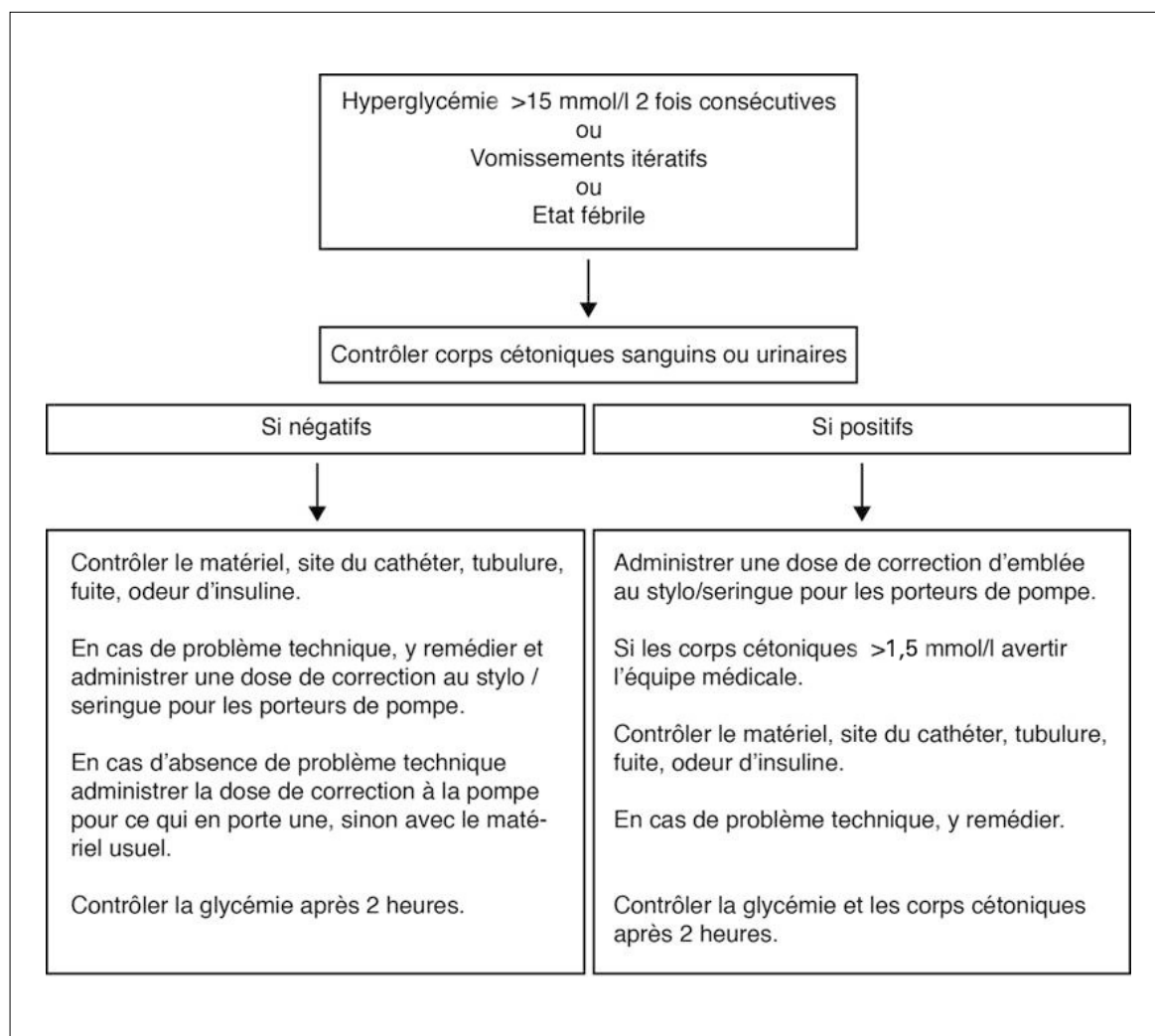


Figure 4: Prévention de la décompensation acido-cétosique. La dose de correction est individuelle et est indiquée sur le schéma d'insuline du patient. Il est indiqué qu'avec 1 unité d'analogue rapide la glycémie devrait diminuer de XX mmol/l. (La dose de correction varie en fonction de l'âge et peut aller de 1 unité pour diminuer la glycémie de 30 mmol/l à 1 unité pour 2 mmol/l chez l'adolescent environ).

Le dernier système de mesure du glucose interstitiel arrivé sur le marché est le «flash glucose monitoring» (FGM) (FreeStyle® Libre™) qui permet de lire sur son écran la valeur instantanée et la tendance à l'aide d'une

Les limitations de ces systèmes sont le décalage entre la glycémie capillaire et le taux du glucose interstitiel – il faut environ 4 à 10 min pour que le glucose interstitiel et sanguin s'équilibrent.

flèche (exemple de tracé de glucose: fig. 5). Le FGM a été commercialisé en Suisse en mai 2016 et peut être prescrit chez les enfants dès 4 ans.

Les limitations de ces systèmes sont le décalage entre la glycémie capillaire et le taux du glucose interstitiel – il faut compter environ 4 à 10 minutes pour que le glucose interstitiel et sanguin s'équilibrent [31]. La pré-

cision du système «flash» est comparable à celle des CGMS [32]. Nous recommandons par conséquent de toujours faire une glycémie capillaire si le système FGM indique une valeur ≤ 4 mmol/l ou ≥ 15 mmol/l.

Certains médicaments peuvent altérer la fiabilité des résultats. L'acétaminophène (paracétamol) par exemple, dont le résidu phénol est oxydé par l'électrode du capteur, va interagir avec le signal électrochimique produit et entraîner une surévaluation des résultats par rapport à la glycémie capillaire [33].

Le développement de ces mesures du glucose interstitiel est venu renforcer l'efficacité de l'auto-surveillance et a permis d'améliorer l'HbA_{1c} et d'alléger le nombre de SMBG.

En plus d'avoir un effet favorable sur l'HbA_{1c}, le port d'un CGMS permet de détecter les hypoglycémies (ni-

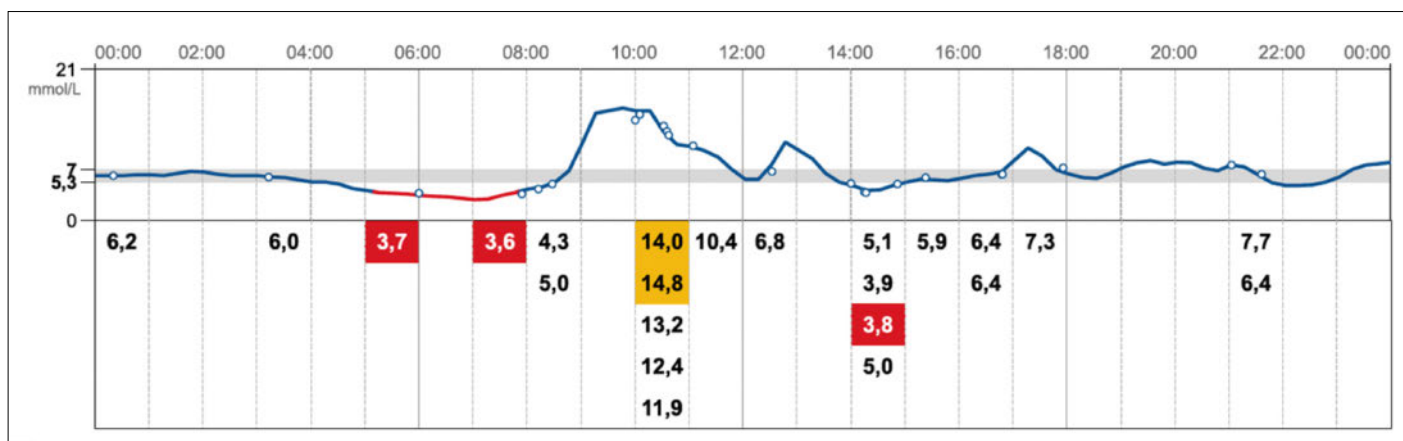


Figure 5: Tracé du glucose interstitiel par «flash glucose monitoring» (FGM) sur 24 heures. Le tracé du glucose interstitiel montre un glucose élevé survenant après le petit-déjeuner et des probables hypoglycémies nocturnes entre 5 heure–8 heure chez un enfant diabétique. Suite à cet enregistrement, nous avons pu lui donner des conseils pour augmenter les doses d'insuline du matin et nous lui avons proposé de diminuer le débit basal de sa pompe à insuline la nuit. En jaune: glucose élevé, en rouge: glucose bas; zone grise: but thérapeutique.

veau d'évidence C, [21]), surtout chez les très jeunes enfants et de mieux protéger ceux avec des «hypoglycemia unawareness» [34]. Chez l'adulte, Bolinder et al. ont montré une réduction de 38% du temps passé en hypoglycémie chez les patients porteurs d'un FGM comparé au groupe contrôle [35].

Modalité d'administration

Les différentes modalités d'administration de l'insuline à disposition pour les enfants sont les mêmes que celles de l'adulte avec certaines limitations pratiques principalement.

Les stylos

Les stylos à insuline sont disponibles pour chaque marque d'insuline, soit sous forme pré-remplie, soit sous forme rechargeable. Pour les enfants, il existe des stylos pédiatriques sous forme rechargeable avec des incréments de demi-unités d'insuline.

Il existe des dispositifs d'aide aux injections pour les enfants qui ont une phobie des injections ou peur des aiguilles. Soit des cathéters, introduits après la pose d'un anesthésique local (Emla®), qui peut rester en place deux à quatre jours sur lesquels on branche les stylos et à travers lesquels on administre l'insuline. Soit des injecteurs automatiques, qui se déclenchent sans devoir effectuer le geste d'introduction de l'aiguille sous la peau.

Les sites d'injection sont l'abdomen surtout pour l'insuline rapide, la face antérieure ou latérale des cuisses pour une absorption plus lente, les deux quadrants supérieurs de la fesse, et parfois la face latérale du bras, bien que le tissu sous-cutané chez le petit enfant à cet endroit soit souvent insuffisant et peut mener à une injection involontaire en intramusculaire.

Il est important de varier les sites d'injection régulièrement pour éviter les lipodystrophies.

Pompe à insuline sous-cutanée

Le traitement par la pompe à insuline sous cutanée («continuous subcutaneous insulin infusion» [CSII]) s'approche le plus de la sécrétion physiologique d'insuline et permet la même flexibilité que le traitement par injections multiples, mais sans les nombreuses injections. Les bolus peuvent être délivrés instantanément, sur une durée déterminée ou en 2 phases (bolus carré, bolus duo ou mixte) et adaptés au contenu du repas. Les pompes à insuline sous-cutanée sont largement utilisées chez l'enfant, surtout jeune. Les derniers modèles permettent d'avoir des débits horaires très faibles, voire nuls, et les incréments ont largement été réduits. Ceci a permis de ne devoir recourir aux dilutions de l'insuline que très rarement. Des calculateurs de bolus ont aussi été introduits dans les pompes («smart pumps») ce qui facilite les calculs d'adaptation des doses d'insuline. La plupart des pompes sont munies d'une télécommande qui permet d'administrer l'insuline à distance, à travers les habits.

La déconnection de la pompe dès 5 heures mène à l'apparition de corps cétoniques et peut conduire à une acido-cétose [36]. Il est par conséquent indispensable que la famille et l'entourage soient formés de façon adéquate et sachent utiliser les injections en cas de panne de la pompe.

Pancréas artificiel

Le développement d'outils qui visent à augmenter le contrôle métabolique reste essentiel, car plus de 50% des jeunes patients diabétiques n'arrivent pas à atteindre une HbA_{1c} <7,5% (58 mmol/mol) [37] (tab. 5). Il va

de soi que la combinaison de la pompe à insuline avec une mesure du glucose en continu présente donc la base pour élaborer un pancréas artificiel, aussi appelé «closed-loop system» (fig. 6). Le développement du pancréas artificiel s'est fait par étapes: La première était le développement d'une mesure de glucose en continu fiable. Comme discuté auparavant, plusieurs modèles ont été créés et la fiabilité augmente avec chaque nouvelle génération d'appareils. La deuxième étape consistait à connecter la pompe à insuline avec le capteur de glucose.

La combinaison de la pompe à insuline avec une mesure du glucose en continu présente la base pour élaborer un pancréas artificiel, aussi appelé «closed-loop system».

Le système le plus avancé, actuellement à disposition sur le marché suisse, est une pompe à insuline connectée à une mesure de glucose en continu qui s'arrête automatiquement en cas d'hypoglycémie [38, 39], ou même en cas de baisse du glucose pour prévenir une hypoglycémie [40]. Ce système diminue l'apparition d'hypoglycémie en moyenne de 11% à 4,6%. La pompe se remet automatiquement en route

quand le taux de glucose remonte ou après un arrêt maximal de 120 minutes.

Le prochain système qui sera commercialisé est un pancréas artificiel *hybride*, un système semi-automatique qui doit encore être assisté par la personne diabétique par l'annonce des repas [41, 42]. Les algorithmes utilisés sont capables de s'adapter à chaque personne diabétique et d'évoluer avec le temps. En d'autres termes, le système, en intégrant les résultats glycémiques d'un individu diabétique lors des premiers jours après la mise en route, apprend à anticiper l'évolution de la glycémie ainsi que les besoins d'insuline. Une étude, incluant 32 adolescents, a montré une diminution significative de l'HbA_{1c} de $7,7\% \pm 0,8\%$ à $7,1\% \pm 0,6\%$ après 3 mois d'utilisation d'un système hybride [43]. Une autre étude montre une tendance de diminution des hypoglycémies nocturnes et une augmentation du temps en normoglycémie de 55% à 70% par rapport à un traitement contrôle. La prévention des hypoglycémies réduit la fréquence des resucrages et le risque d'hyperglycémie rebond qui y est associé. Un pancréas artificiel hybride à deux hormones (insuline et glucagon) est également en développement. Ce «pancréas bionique», combine la délivrance d'insuline

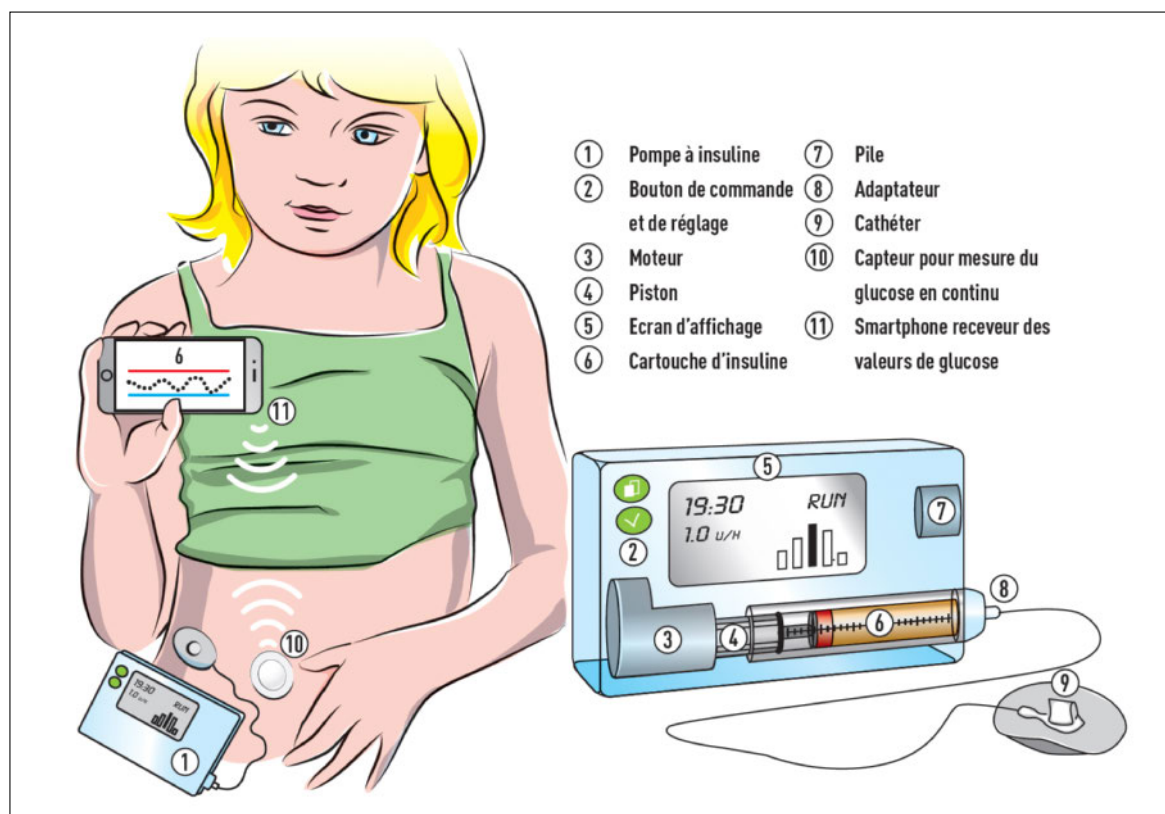


Figure 6: Pancréas artificiel (reproduction avec l'aimable autorisation de Hauschild M, Bachmann S, Mullis P, Gozzi Graf T, Tonella P, Kuhlmann B, et al. Accueil des jeunes diabétiques à l'école. Paediatrica. 2016;27(1):16–23).

Le pancréas artificiel consiste en un système qui permettrait de régler la glycémie de manière automatique sans que la personne diabétique n'intervienne. Le smartphone règle l'administration de l'insuline.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Valérie Schwitzgebel
Unité d'endocrinologie
et diabétologie pédiatriques
Département de l'enfant
et de l'adolescent
Hôpitaux Universitaires
de Genève
Rue Willy Donzé 6
CH-1211 Genève 14
Valerie.Schwitzgebel[at]
hcuge.ch

avec la délivrance de glucagon en cas d'hypoglycémie (44, 45). Ce système est très séduisant, car à priori, très physiologique. Par contre, les effets secondaires dus à l'administration du glucagon sur le long terme restent à déterminer.

Perspectives

- Les changements abrupts de besoins d'insuline, comme lors des repas ou des activités physiques représentent la plus grande difficulté pour le développement du pancréas artificiel.
- Le besoin du développement d'insulines à action encore plus rapide, ainsi que des capteurs de glucose plus fiables et sans nécessité de calibration est évident.

L'essentiel pour la pratique

- L'insulinothérapie fonctionnelle permet aux jeunes d'adapter les repas à leur faim et une flexibilité des horaires.
- Une grande partie des jeunes diabétiques n'atteint pas le but thérapeutique d'HbA_{1c} <7,5% (<58 mmol/mol).
- Il est important d'utiliser du matériel et un traitement adaptés à l'âge de l'enfant (aiguilles, autopiqueur, stylo avec demi-unités, resucrage etc.) et de former l'entourage du jeune diabétique (école, club de sport etc.).
- Pancréas artificiel: Le système le plus avancé au niveau technologique sur le marché suisse, est une pompe à insuline connectée à une mesure de glucose en continu qui s'arrête automatiquement en cas d'hypoglycémie ou même en cas de baisse du glucose pour prévenir une hypoglycémie.

- Une formulation de glucagon stable serait souhaitable pour les projets de pompes bi-hormonales (insuline et glucagon).
- Bien évidemment, la cure biologique reste l'espoir ultime. En attendant, les différents axes de recherche se focalisent sur: l'immunothérapie qui permettrait la prévention et l'arrêt du processus destructif des cellules bêta; l'amélioration de la survie des cellules bêta ou des îlots transplantés; la création de cellules bêta à partir de cellules souches; la régénération des cellules bêta à partir de cellules survivantes ainsi que la transdifférentiation d'autres cellules du corps en cellules bêta.

Conclusions

L'insulinothérapie fonctionnelle, l'éducation du patient et de son entourage, puis l'utilisation des nouvelles technologies ont amené de grands bénéfices aux patients. Malgré l'apport évident de ces outils, leur utilisation augmente la complexité de la prise en charge et leur succès reste basé sur la bonne compréhension du patient et de son adhérence au traitement proposé.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch