

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie – Immunologie

Intitulé du thème :

**Prise en charge des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1 :
Revue systématique**

Présenté par : Melle BOUMEDIENE Khaoula

Melle BOUHENNI Asmaa

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mme** HARIR Noria (Professeur/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme** ZEMRI Khalida (M.C.A/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mr** DIAF Mustapha (M.C.A/ UDL/SBA)

Co-Promoteur : (//)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

Dédicace

Au premier lieu je tiens à remercier mon dieu pour cette réussite .en témoignage d'amour et a affection, je dédie ce travail avec une grande fierté.

A mes très chers parents :

SAAD BOUHENNI ET YAMINA BELLAHA

Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement pour que je puisse atteindre mon but.

*Mes chères sœurs «**Dr. HAKIMA** » et «**HADJER MANEL**»*

*A tout ma famille «**BOUHENNI ET BELLAHA**».*

*A tous mes amis «**ABIR, ASMAA YOUSRA, LAMIA** »*

*A ma collègue **khaoula** qui a partagé ce travail avec moi.*

A tous mes camarades de promotion.

***Mon encadreur** qui m'a orienté, conseillé et m'a suivi pour préparer un travail correct*

A mois –mémé.

ASMAA

REMERCIEMENTS

*Je dédie ce mémoire à ALLAH Le Tout Puissant
Qui m'a inspiré Et m'a guidée dans le bon chemin Je Lui dois ce que je suis
devenue Louanges et remerciements Pour Sa clémence et Sa miséricorde.
Monsieur Diaf Mustapha, merci d'avoir accepté de me suivre dans ce
beau travail. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité et l'ensemble
des conseils que vous m'avez prodigués lors de la rédaction de ce mémoire.*

A mes chers parents

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir qui n'a jamais dit non a
mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon
adorable mère « Khadidja ».*

*A l'homme mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout
mon respect : mon chère père « Salah ».*

Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.

*J'espère réaliser ce jour un de vos rêves et être digne de votre éducation,
votre confiance et des hautes valeurs que vous m'avez inculqué.*

*Puisse Dieu, tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé,
de bonheur et vous procurer longue vie afin que je puisse vous combler à mon
tour.*

A mes petites sœurs d'amour

*« Chahinez et Maroua » merci pour tous ces moments partagés depuis
notre naissance et je profite pour vous témoigner tout l'amour que je vous
porte.*

A mon rayon de soleil mon petit frère « Mohamed Seddik »

*A ma chère Tata « Naïma » et mon cher frère « Badr
Eddine »*

A mon ami « Amine wahab »

Merci pour votre soutien et aide témoignant de votre grande générosité.

A mes copines adorées « Amina et Ikram »

*Je remercie tout particulièrement « Asmaa », ma partenaire de
mémoire, mon binôme, mon amie ... sans qui rien n'aurait été pareil.*

B.KHAOULA

Résumé

Contexte et objectif : Le diabète de type 1 est l'un des maladies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant. Sa gravité relève de ses complications aiguës et chroniques graves. L'objectif du présent travail est d'accomplir une analyse systématique des études récentes évoquant la prise en charge ainsi que les facteurs de risque du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents.

Méthodes : Les recherches étaient effectuées à l'aide de la base de données électronique « PubMed » sur une période allant de 2001 jusqu'à 2021. Un ensemble de 74 articles a été sélectionné sur la base de l'objectif et des mots clés, dont 56 articles ont été sélectionnés après lecture du titre et résumés. Enfin, 13 articles ont été inclus pour la revue systématique qui examine le lien entre la prise en charge du DT1 et les facteurs de risque.

Résultats : Les principaux résultats démontrent que les stylos à insuline sont bien établis comme dispositif d'administration chez les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 1 et offrent des améliorations en termes d'observance. L'expérience clinique tirée de l'utilisation des pompes à insuline a montré des avantages dans la capacité à télécharger les détails de toutes les doses administrées au cours du mois précédent ou plus. L'activité physique et le mode de vie jouent un rôle important dans la prévention et la gestion du poids excessif. Dans sept études, la prévalence du surpoids variait de 12,5 % à 33,3%. De même, dans une méta-analyse de neuf essais cliniques (n=1838), une réduction non significative d'HbA1c (-0,06%) chez les adolescents a été notée. Les interventions psycho-éducatives visant à accroître l'auto-efficacité des enfants ont eu un effet bénéfique ($p=0,50$). Une étude sur 100 000 personnes démontre que le risque d'acidocétose est de 21,1 % chez les enfants diabétiques.

Conclusion : Chez les enfants et les adolescents, atteints de DT1, le contrôle contenu peut avoir un effet positif sur le contrôle métabolique, la réduction des évènements hypoglycémiques et l'amélioration de la qualité de vie.

Mots clés : diabète type 1, enfant, adolescent, prise en charge, revue systématique.

ملخص

المقدمة و الهدف: يعد مرض السكري من النوع الأول أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعًا عند الأطفال. ترتبط شدته بمضاعفاته الحادة والمزمنة. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم طرق العناية بالأطفال والمراهقين المصابين بداء السكري وعوامل الخطر لديهم.

الطريقة: أجريت عمليات البحث باستخدام قاعدة البيانات الإلكترونية "PubMed" في الفترة الممتدة 2001 إلى 2021. حصلنا على 74 مقالًا تم اختيارها على أساس الهدف، منها 56 مقالة تم اختيارها بعد قراءة العنوان وتلخيصها. أخيرًا لدينا 13 مقالة تم تضمينها للمراجعة المنهجية التي تفحص الرابط بين إدارة وعامل الخطر.

النتائج: تظهر النتائج الرئيسية أن أقلام الأنسولين راسخة كأداة توصيل للأطفال والمراهقين المصابين بداء السكري وتقدم تحسينات في الامتثال. أظهرت التجربة السريرية أن لاستخدام مضخات الأنسولين فائدة في القدرة على تخفيض تفاصيل جميع الجرعات المعطاة في الشهر السابق أو أكثر. يلعب النشاط البدني ونمط الحياة دورًا مهمًا في الوقاية من الوزن الزائد وإدارته. في 7 دراسات ، تراوحت نسبة انتشار الوزن الزائد من 12.5٪ إلى 33.3٪. تم تحديد عشر تجارب مؤهلة لثلاث تدخلات تربوية وسبعة تدخلات نفسية تربوية أظهرت التحليل لتسع من هذه التجارب (N = 1838) انخفاضًا غير مهم في HbA1c لدى المراهقين. كان للتدخلات النفسية التربوية التي تهدف إلى زيادة الفعالية الذاتية للأطفال تأثير مفيد ($p=0.50$). أظهرت دراسة أجريت على 100000 شخص أن خطر الإصابة بالحمض الكيتوني يبلغ 21.1٪ لدى الأطفال المصابين بداء السكري .

الخلاصة: لدى الأطفال والمراهقين الذين يعانون من السكري من النوع الثاني، قد يكون للتحكم المحتوي تأثير إيجابي على التحكم في التمثيل الغذائي، وتقليل أحداث سكر الدم وتحسين نوعية الحياة.

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع الأول ، الطفل ، المراهق ، العناية ، المراجعة المنهجية.

Abstract

Background and aims: Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in children. Its severity is related to several acute and chronic complications. The objective of this work is to carry out a systematic analysis of recent studies evoking the management as well as the risk factors of type 1 diabetes (T1D) in children and adolescents.

Methods: Searches were carried out using the electronic database “PubMed” from 2001 to 2021. A set of 74 articles was selected on the basis of objective and keywords, of which 56 articles were selected after reading the article titles and abstracts. Finally, 13 articles were included for the systematic review which examines the link between the management of T1D and risk factors.

Results: The main results show that insulin pens are well established as a delivery device in children and adolescents with type 1 diabetes and offer improvements in compliance. Clinical experience with the use of insulin pumps has shown benefit in the ability to download details of all doses given in the previous month or more. Physical activity and lifestyle play an important role in the prevention and management of excess weight. In seven studies, the prevalence of overweight ranged from 12.5% to 33.3%. Likewise, in a meta-analysis of nine clinical trials (n= 1838), a non-significant reduction in HbA1c (-0.06%) in adolescents was noted. A study on 100000 patients indicated that acidoketosis risk was about 21.1% in children and adolescents.

Conclusion: In children and adolescents with T1D, continued control may have a positive effect on metabolic control, reduction of hypoglycaemic events and improvement in quality of life.

Keywords: Type 1 diabetes, Children, Adolescents, Management, Systematic review.

Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Résumé.....	I
ملخص	II
Abstract	III
Table des matières.....	IV
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des figures.....	IX
Liste des abréviations.....	X
Introduction.....	1
Rappels Bibliographiques	
Chapitre 1 Le Diabète	
1.1 Définition du diabète	2
1.2 Définition de l'enfance et l'adolescence.....	2
1.3 Épidémiologie	4
1.3.1 Au niveau mondial.....	4
a. Prévalence	4
b. Incidence	5
1.3.2 Au niveau national	5
a. Prévalence et incidence en Algérie	5
b. Variations selon l'âge et le sexe	6
1.4 Étiologie	7
1.4.1 Facteurs environnementaux.....	8
a. Les infections.....	8
b. L'alimentation	9
c. Relation entre diabète et vitamine D	10
1.4.2 Facteurs génétiques.....	11
1.4.3 Théorie hygiéniste.....	12
a. Contact microbien précoce	12

b. Vaccination	13
1.5 Physiopathologie	13
1.5.1 Maladie auto-immune à médiation cellulaire et humorale	13
1.5.2 Insulinite pancréatique.....	14
1.5.3 Modèle expérimental chez la souris	14
1.5.4 Auto-anticorps.....	14
a. Phases évolutives du DT1	16
1.5.5 Dépendance chronique à l'insuline.....	18
1.6 Complication.....	19
1.6.1 Complications aiguës.....	19
a. Hypoglycémie.....	19
b. Acidocétose diabétique	20
1.6.2 Complications chroniques	22
1.6.3 Problèmes psycho-sociaux	22
Chapitre 2. Le Diagnostic et la prise en charge de diabète de type 1	
2.1 Le diagnostic du diabète de type 1	24
2.1.1 Diagnostic clinique	24
2.1.2 Diagnostic biologique.....	25
2.1.3 Recommandations de l'OMS.....	25
2.1.4 Méthodes diagnostiques	26
2.1.5 Maladies associées	27
2.2 Traitements Médicamenteux	27
2.2.1 Généralités.....	27
a. Evolutions majeures dans l'histoire du DT 1	27
b. Initiation du traitement.....	28
2.2.2 Insulinothérapie.....	28
a. De 1921 à aujourd'hui.....	28
b. Fonctionnalités de l'insuline.....	29
c. Principe de l'insulinothérapie	29
d. Insulines disponibles en 2019/2020	30
e. Les analogues de l'insuline.....	32
2.2.3 Schémas thérapeutiques applicables à l'enfant.....	34
a. Schéma basal bolus	35
b. L'insulinothérapie fonctionnelle	35

2.2.4 Modalités d'administration de l'insuline.....	38
a. Stylos à insuline.....	38
b. Lieu d'injection	40
c. Facteurs influençant l'absorption de l'insuline	40
d. Spécificités des pompes à insuline externes	41
2.2.5 Prise en charge nutritionnelle.....	49
a. L'alimentation.....	49
b. Besoins nutritionnels de l'enfant.....	49
c. Alimentation équilibrée.....	51
2.2.6 L'activité physique	52
a. Recommandations internationales (OMS).....	53
b. Effets bénéfiques de l'activité physique chez l'enfant	55
c. Sport et hypoglycémie.....	56
d. Amélioration du contrôle glycémique	58
Chapitre 3. Méthodes	
3.1 Objectif	60
3.2 Méthodologie de recherche.....	60
3.3 Sélection des études	60
3.4 Extraction de données.....	61
Chapitre 4. Résultats et Discussion	
Résultats	63
Discussion.....	70
Conclusion.....	73
Références Bibliographiques.....	74

LA LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1.1 Nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 en Algérie sur la période 2013-2015, par classe d'âge	6
Tableau 1.2 Symptômes d'hypoglycémie.	20
Tableau 2.1 Critères de diagnostic du diabète et de l'hyperglycémie intermédiaire actuellement recommandés par l'OMS (2006)	26
Tableau 2.2 Profil d'action des insulines les plus utilisées chez l'enfant et l'adolescent	31
Tableau 2.3 Références nutritionnelles en macronutriments (intervalles de référence en % de l'AET pour l'enfant)	50
Tableau 2.4 Temps passé (en min/J) à différents niveaux d'activité physique chez les enfants et adolescents diabétiques	54
Tableau 4.1 Un récapitulatif des résultats d'études et articles sélectionnés	{63_ 70}

LA LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 Taux d'incidence du diabète de type 1 par sexe et classe d'âge ; Algérie, 2013-2015 (BEH)	7
Figure 1.2 Histoire naturelle du diabète de type 1	16
Figure 1.3 Campagne d'information de l'AJD. Affiche destinée au grand public (à gauche). Fiche d'aide au diagnostic destinée aux professionnels de santé (à droite).	21
Figure 2.1 Bon usage des insulines et de leurs stylos	39
Figure 2.2 Dépôt d'insuline en sous-cutanée (Laboratoire BD)	39
Figure 2.3 « Où faire l'injection d'insuline ? » (AJD)	40
Figure 2.4 Schéma d'une pompe à insuline externe, issu de la Fédération des diabétiques	47
Figure 2.5 Circuit et montage d'une pompe à insuline externe, issu de la Fédération des diabétiques	47
Figure 2.6 Le système de boucle fermée	48
Figure 2.7 Définition de l'index glycémique	51
Figure 2.8 Alimentation et diabète	52
Figure 2.9 Pourcentage de participants ne respectant pas les recommandations (en semaine et le weekend, selon la tranche d'âge)	54
Figure 3.1 Diagramme en flux des articles traités	62

LA LISTE DES ABREVIATIONS

AC « ICA »: Anticorps anti-ilots de Langerhans

AC « anti GAD»: Anticorps anti-glutamic acid decarboxylase

AC« IA2»: Anticorps Insulinoma Antigen 2

AC« anti ZNT8»: Anticorps Anti Zinc Transporteur 8

AET: Apport Energétique Total

AJD: Aide aux Jeunes Diabétiques

ALD: Affection Longue Durée

Anti –GAD: Anti-glutamic acid decarboxylase

ANSES: Agence Nationale de la sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AP: Activité physique

ASG: l'Auto surveillance Glycémique

BEH: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte antigène 4

DID: Diabète Insulinodépendant

DT1: Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

EAL: Exploration des anomalies lipidiques

EPS : Education Physique et Sportive

ETP: Education Thérapeutique du Patient

GAD-65: Glutamic acid decarboxylase-65

GH: Growth hormone

GH-IGF-1: growth hormone- insulin-like growth factor -1

GLUT-4: Glucose Transporter -4

HBA1C: Hémoglobine Glyquée

HLA: Human Leucocyte Antigen

IAA: Anti-insuline

ICA-512: Anticorps Anti Îlots - 512

IDF: International Diabetes Foundation

IDF: International Diabetes Foundation

ISPAD: International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes

IG: Indice Glycémique

IGF1: Insulin-like growth factor-1

IGFBP-1: Insulin like Growth Factor-Binding Protein-1

ITF: Insulinothérapie fonctionnelle

LPP: Liste des Produits et Prestations

NOD: Non-obese diabetic

NPH: Neutre protamine hagedorn

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PNNS: Programme National Nutrition Santé

PTP-N22: Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22

SFD: Société Francophone du Diabète

TAG: Triacylglycerol

T CD4: Lymphocyte T cluster de différenciation 4

T CD8: Lymphocyte T cluster de différenciation 8

Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète comme « une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit ». Ce mécanisme entraîne alors une élévation de la concentration en glucose dans le sang, appelée hyperglycémie (Wémeau *et al.*, 2014).

Le diabète type 1 ou insulino-dépendant, qui est la forme la plus fréquente chez l'enfant, est actuellement en hausse. L'augmentation d'incidence la plus élevée est généralement retrouvée dans la tranche d'âge 0 à 4 ans et sera plus modérée chez les 10 à 14 ans. Selon les données de la fédération internationale du diabète, 500000 nouveaux cas d'enfants de moins de 15 ans développent le diabète type 1 chaque année (Cheng *et al.*, 2013).

Le diagnostic d'un diabète entraîne de multiples bouleversements dans la vie d'un enfant. Son rythme de vie et ses routines quotidiennes sont brusquement modifiés. L'accompagnement de l'enfant et de ses proches par une équipe de santé pluridisciplinaire s'avère alors indispensable. L'éducation thérapeutique du patient accorde une place particulière à l'entourage de l'enfant à savoir ; les membres de la famille, le pharmacien officine et les professionnels de santé de proximité (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

La prise en charge du DT1 repose particulièrement sur les apports en insuline, hormone régulatrice de la glycémie. À l'heure actuelle, les enfants bénéficiant d'un traitement par insulinothérapie disposent d'une espérance de vie équivalente à la population générale. Néanmoins, aucune alternative thérapeutique ne permet la guérison. La recherche se poursuit et il ne faut pas désespérer l'élaboration d'un remède miracle dans les années à venir (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

L'objectif du présent travail est de réaliser une analyse systématique sur des études récentes évoquant la problématique de la prise en charge multidisciplinaire ainsi que les facteurs de risque du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents.

Chapitre 1. Le diabète

1.1 Définition du diabète

Le diabète de type 1 représente 5 à 10 % de tous les cas de diabète. Cette forme de la maladie apparaît le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence, d'où son appellation ancienne de « diabète juvénile ». Au tout début, le diabète de type 1 ne provoque aucun symptôme, car le pancréas demeure partiellement fonctionnel. La maladie ne devient apparente qu'au moment où 80 à 90 % des cellules pancréatiques productrices d'insuline sont déjà détruites. En effet, les individus qui sont atteints de diabète de type 1 produisent très peu ou pas du tout d'insuline en raison d'une réaction auto-immune qui détruit partiellement ou entièrement les cellules bêta du pancréas. Ces dernières ont pour rôle de synthétiser l'insuline, qui est essentielle à l'utilisation du glucose sanguin par l'organisme comme source d'énergie. Dans ce type de diabète, il est absolument nécessaire de prendre régulièrement de l'insuline, d'où le nom qu'on lui attribue souvent de « diabète insulino-dépendant (DID) ». D'ailleurs, cette maladie était mortelle avant qu'il soit possible de la contrôler à l'aide de l'insuline.

1.2 Définition de l'enfance et l'adolescence

Le terme enfant désigne les membres d'une classe d'âge dont les critères de définition varient en fonction des attitudes, des époques et des âges. Il vient du latin *infantia* ce qui veut dire le défaut d'éloquence (Sommelet *et al.*, 2006).

Dans son rapport, stratégie pour une politique de santé, en 1997, le Haut Comité de la Santé Publique en France définit l'enfance et l'adolescence comme « les périodes du développement physique et mental, de l'acquisition d'un capital culturel et scolaire plus ou moins important, de l'intégration de la vie sociale plus ou moins réussie un moment d'identification personnelle et sociale... celui où achève de se constituer son capital de santé. Celui-ci peut et doit atteindre un niveau considérable, mais il risque d'être dilapidé

par négligence, ignorance ou par des conduites à risques, dilapidation qui peut accumuler les facteurs de risques pour les stades ultérieurs de la vie » (Sommelet *et al.*, 2006).

Si l'enfance commence à la naissance, et même dès la vie intra-utérine, l'adolescence est définie comme une période de transition entre une dépendance infantile et une position plus autonome. Cette période est marquée par d'importantes transformations biologiques, psychologiques, comportementales et sociales d'individus d'une classe d'âge particulière sous influence d'un contexte socio culturel donné (Sommelet *et al.*, 2006). La définition peut être :

- **Physiologique** : reposant sur le développement pubertaire : mais les âges de début (11 à 13 pour les garçons, 10 à 12 ans pour les filles) et d'achèvement (14 à 18-20 ans) sont variables. Cette définition a longtemps guidé la réglementation de l'hospitalisation dans les services de pédiatrie, en dépit de son caractère réducteur (Sommelet *et al.*, 2006).

- **Psychosociale** : époque de mutation sur le plan du corps et de la psyché, de dialectique intense et douloureuse entre rapprochement et distanciation avec les parents, période des paradoxes et des contradictions, des prises de risque, évolution vers l'indépendance socioéconomique. La limite supérieure est alors mal définie et peut dépasser 24 ans (Sommelet *et al.*, 2006).

- **Chronologique** : définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en trois groupes d'âges : 10-14 ans, la préadolescence, 15-19 ans, l'adolescence et 20-24 ans, la post-adolescence (Sommelet *et al.*, 2006).

Cette définition contribue à faciliter les études épidémiologiques, mais comporte le risque d'un découpage arbitraire de l'offre de prise en charge des problèmes de santé ; or, il faut tenir compte d'un continuum justifiant pour certains d'entre eux une politique de santé des jeunes, allant de 0 à 24 ans (Sommelet *et al.*, 2006).

- **Légale** : la convention internationale des droits de l'enfant (signée à New-York en Novembre 1998) définit l'enfant « comme tout être humain âgé de moins de 18 ans, sauf si

la majorité est atteinte plus tôt en raison de la législation qui lui est applicable » (Sommelet *et al.*, 2006).

1.3 Épidémiologie

L'enfant peut être touché par différents types de diabète mais dans plus de 90% des cas, les diabètes infantiles sont de type 1 (Barat *et al.*, 2016). Le DT 1 correspond ainsi à la deuxième maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant d'âge scolaire (Wémeau *et al.*, 2014) (Schwitzgebel *et al.*, 2017).

Depuis une vingtaine d'années, la prévalence du DT 1 ne cesse d'augmenter chez l'enfant (3 à 4% par an) (Barat *et al.*, 2016) ; contrairement au DT 2 qui apparaît plutôt chez l'adolescent en surpoids.

1.3.1 Au niveau mondial

a. Prévalence

De nombreuses études suggèrent une augmentation de l'incidence du DT 1 chez l'enfant dans le monde entier (Barat *et al.*, 2013). Un projet international du diabète de l'enfant a donc été mis en place dans les années 1990 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : il s'agit du projet *Diamond*. Son objectif était de surveiller, au niveau mondial, l'incidence du DT 1 chez les enfants de moins de 15 ans (Barat *et al.*, 2013).

Parmi les résultats présentés, la prévalence du DT1 a été estimée à 15 cas pour 100 000 enfants âgés de moins de 15 ans en 1998 (Barat *et al.*, 2013). Les chiffres évoluent ensuite puisqu'en 2011, l'*International Diabetes Foundation* (IDF) estime qu'environ 490 000 enfants de moins de 15 ans sont diabétiques de type 1 (Barat *et al.*, 2013).

La tendance ne s'affine pas puisqu'en 2013, 500 000 enfants âgés de moins de 15 ans étaient atteints de DT1 dans le monde (Piffaretti *et al.*, 2017).

b. Incidence

Concernant le nombre de nouveaux cas par an, il a été évalué en 1998 à 9,5 pour 100 000 enfants (soit l'équivalent de 1400 nouveaux cas par an) L'incidence de la maladie connaît ensuite un essor considérable puisque dix ans plus tard, en 2011, on estime à 77 800 le nombre de nouveaux cas de diabètes infantiles par an (Barat *et al.*, 2013).

Entre 2013 et 2015, les données du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) et de l'*International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) s'accordent à dire que la maladie est diagnostiquée chez près de 80 000 enfants chaque année dans le monde (Barat *et al.*, 2016).

Parmi les 500 000 enfants diabétiques dans le monde, 26% se répartissent en Europe contre 22% en Amérique du Nord, la région asiatique étant peu touchée. Les incidences les plus faibles sont retrouvées principalement en Chine et en Amérique du sud (< 1/100 000 enfant/an) (Barat *et al.*, 2016).

Ces différentes études épidémiologiques s'accordent donc à dire que le nombre d'enfants diabétiques augmente chaque année dans pratiquement tous les pays du globe. Cette augmentation se situe moyennement entre 3 et 5% selon le pays concerné (3,2% en Europe). Elle est d'autant plus élevée que l'incidence initiale du diabète est faible (Wémeau *et al.*, 2014).

L'augmentation d'incidence la plus élevée est généralement retrouvée dans la tranche d'âge 0 à 4 ans et sera plus modérée chez les 10 - 14 ans. Le nombre d'enfant de moins de 5 ans diabétiques a donc doublé en 30 ans dans de nombreux pays du monde entier (Wémeau *et al.*, 2014).

1.3.2 Au niveau national

a. Prévalence et incidence en Algérie

En Algérie, au moins 10 000 enfants de moins de 15 ans sont atteints de DT 1 (Barat *et al.*, 2016). L'incidence actuelle du DT 1 en Algérie métropolitaine se situe autour de 15 enfants sur 100 000 par an (Piffaretti *et al.*, 2017).

L'objectif du registre était d'étudier les nouveaux cas de DT 1 survenant avant l'âge de 20 ans. Les résultats des taux d'incidence de cette étude ont été standardisés selon l'âge et le sexe (Piffaretti *et al.*, 2017).

b. Variations selon l'âge et le sexe

On estime que le DT 1 touche 7,41 enfants (âgés de 0 à 20 ans) pour 100 000 par an en 1989 et 9,58 en 1998 : l'incidence du DT1 en Algérie a donc augmenté de 3,7% entre 1989 et 1998 (Barat *et al.*, 2016).

Cette augmentation est principalement due à un accroissement de l'incidence chez le sujet jeune, comme constaté aux niveaux mondial et algérien : 4,8% entre 0 et 4 ans contre 3,7% entre 5 et 9 ans et 2,1% entre 10 et 14 ans (Piffaretti *et al.*, 2017).

Le diagnostic de DT 1 chez l'enfant se fait majoritairement entre 10 et 14 ans en Algérie : 42% versus 36% entre 5 et 9 ans et 22% entre 6 mois et 4 ans (Tableau 1.1) (Piffaretti *et al.*, 2017).

Tableau 1.1 Nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 en Algérie sur la période 2013-2015, par classe d'âge (Piffaretti *et al.*, 2017).

	Garçons	Filles	Total
6 mois-4 ans	748 (22%)	668 (22%)	1 416 (22%)
5-9 ans	1 168 (34%)	1 124 (37%)	2 292 (36%)
10-14 ans	1 495 (44%)	1 221 (41%)	2 716 (42%)
Total	3 411 (100%)	3 013 (100%)	6 424 (100%)

Entre 2013 et 2015, 6424 enfants ont été nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 (3411 garçons et 3013 filles). Sur cette période, le taux d'incidence en Algérie était de 18 enfants pour 100 000 personnes-années (Piffaretti *et al.*, 2017).

Cette incidence augmente avec l'âge chez les garçons comme chez les filles mais est légèrement plus élevée chez l'enfant de sexe masculin (Piffaretti *et al.*, 2017) (Figure 1.1).

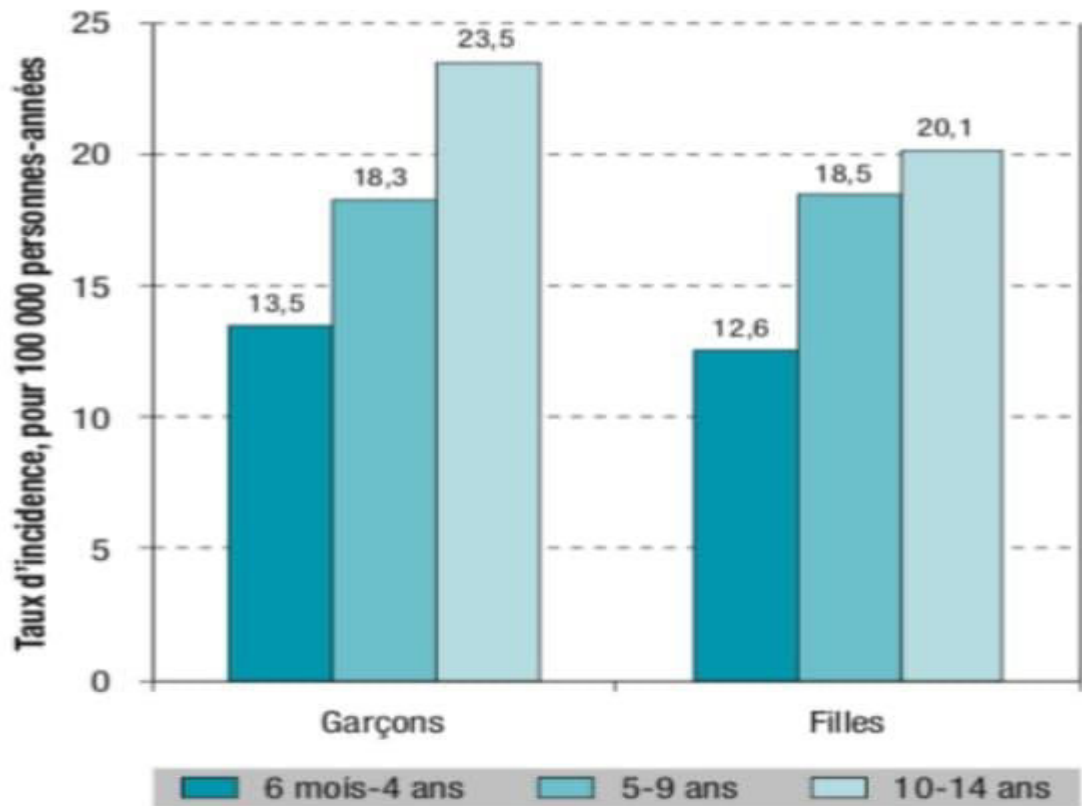


Figure 1.1 Taux d'incidence du diabète de type 1 par sexe et classe d'âge ; Algérie, 2013-2015 (BEH) (Piffaretti *et al.*, 2017).

1.4 Etiologie

L'étiologie de la maladie n'est pas encore élucidée. Les causes étant multiples, la maladie apparaît suite à de nombreux événements immunologiques, chez des sujets déjà prédisposés (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

La majorité des DT 1 apparaissent suite à de multiples interactions entre les gènes et l'environnement. De nombreuses études s'intéressent aux facteurs environnementaux associés au développement du diabète. Certains facteurs ont été pointés du doigt comme les infections à entérovirus, l'âge maternel, le mode d'accouchement, l'existence d'une pré-

éclampsie, l'âge gestationnel ou encore l'augmentation du poids de naissance (Barat *et al.*, 2013).

1.4.1 Facteurs environnementaux

L'augmentation fulgurante de l'incidence du DT 1 chez l'enfant ces dernières années suggère l'implication de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie (Barat *et al.*, 2013).

Les facteurs environnementaux ont un impact majeur chez les sujets prédisposés. Les premières années de vie de l'enfant sont ciblées puisqu'à cet âge, le développement et la maturation du système immunitaire ne sont pas optimaux. Le contact précoce avec des antigènes environnementaux peut alors faciliter le développement d'anticorps, à l'origine de maladies auto-immunes (Barat *et al.*, 2013).

Des facteurs infectieux et alimentaires ont donc été étudiés afin de comprendre les mécanismes concourant à une augmentation de l'incidence du DT 1 lors de l'enfance (Barat *et al.*, 2013).

a. Les infections

Parmi les facteurs environnementaux, les infections virales peuvent jouer un rôle dans l'apparition, le maintien et/ou l'exacerbation de nombreux désordres métaboliques observés dans le DT 1 (FIT_Canada_Recs_2017).

Depuis plusieurs années, la saisonnalité d'apparition du diabète tend à suspecter un éventuel lien de causalité entre l'apparition de la maladie et les infections virales. En effet, le diagnostic est souvent effectué lors de la période hivernale chez les enfants tout sexe et âge confondus (Barat *et al.*, 2013).

De nombreux virus sont incriminés dans le développement de la maladie chez une population pédiatrique déjà prédisposée : on retrouve notamment les virus de la *rougeole*, *rubéole* ainsi que le *Coxsackie virus*, qui fait actuellement l'objet de nombreuses études (Oikarinen *et al.*, 2014).

Des infections à Entérovirus, mettant en jeu notamment le *Coxsackie B virus*, pendant la période périnatale ont été associées à la saisonnalité de découverte du diabète (Barat *et al.*, 2013). De même, les infections virales et respiratoires qui surviennent lors de la première année de vie de l'enfant augmentent les risques de séroconversion anti-îlots (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

Une infection récente à Entérovirus peut possiblement entraîner le développement d'un DT 1 chez des enfants déjà prédisposés génétiquement (HLA DR3 et DR4). L'infection ne serait donc pas responsable du mécanisme d'auto-immunité mais favoriserait la progression de la maladie (Dubois-Laforgue *et al.*, 2016).

Par ailleurs, l'association entre rubéole congénitale et DT 1 tend également à prouver une probable association entre infections virales et développement de la maladie. (Dubois-Laforgue *et al.*, 2016).

La fréquence des infections virales a diminué durant les dernières décennies. Cette diminution est associée à une réduction des mécanismes de défenses infantiles contre les virus, dont le développement sera plus propice au niveau du pancréas (Wémeau *et al.*, 2014).

Des essais cliniques de prévention sont prévus courant 2021 afin d'observer l'impact d'éventuels vaccins antiviraux sur le développement de la maladie. Ce fait a été énoncé lors de la Réunion Nationale de l'association « Aide aux Jeunes Diabétiques », le 17 Novembre 2019 à la Cité des Sciences de Paris (Reco *et al.*, 2017).

b. L'alimentation

Plusieurs études suggèrent que l'introduction précoce de produits laitiers dans l'alimentation infantile est associée à une augmentation du risque de développer un DT 1 chez l'enfant (Barat *et al.*, 2013).

Chez des enfants déjà prédisposés génétiquement, les protéines de lait de vache pourraient constituer un facteur de risque supplémentaire au développement de la maladie.

Toutefois, les résultats présentés sont différents selon les pays et ne permettent pas d'affirmer une relation de cause à effet (Barat *et al.*, 2013).

D'autres études affirment que l'introduction prématurée de céréales chez l'enfant de moins de 4 mois pourrait être à l'origine d'une accélération du processus de destruction des cellules bêta. De même, l'introduction précoce de fruits ou encore de gluten sont décrits comme facteurs de risque au développement du DT 1 (Barat *et al.*, 2013).

Une grande majorité de ces études sont réalisées en Finlande, pays à forte incidence de DT 1 chez l'enfant. Il faudrait donc pouvoir les extrapoler à la France pour conclure quant au rôle de l'alimentation dans le diagnostic (Barat *et al.*, 2013).

Enfin, certaines études suggèrent qu'une exposition précoce aux probiotiques diminue le risque de DT 1 chez les enfants génétiquement prédisposés (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

c. Relation entre diabète et vitamine D

Plusieurs études se sont intéressées à l'association entre l'incidence du DT 1 et le statut vitaminique de l'enfant et de la femme enceinte. Une méta-analyse a confirmé qu'une supplémentation en vitamine D pouvait avoir un effet protecteur sur le développement du DT 1 lors de l'enfance (Schlienger *et al.*, 2010).

La plus forte incidence de la maladie dans les pays à faible exposition solaire suggère également qu'une carence en vitamine D peut favoriser l'apparition d'un diabète (Barat *et al.*, 2013).

La fréquence du DT 1 étant plus élevée lors de la période hivernale, une moindre exposition au soleil et donc une plus faible synthèse de vitamine D par l'organisme pourrait participer à l'apparition de la maladie. En effet, la vitamine D possède des propriétés immuno-modulatrices pouvant potentiellement agir sur le caractère auto-immun de la maladie (Schlienger *et al.*, 2010).

Bien que certaines études randomisées prouvent l'intérêt d'une supplémentation vitaminique importante lors de la première année de vie de l'enfant sur l'incidence du DT 1, il n'est pas possible de conclure que celle-ci prévienne l'apparition de la maladie. En effet, des études réalisées chez l'enfant et l'adolescent (dont le diagnostic de diabète est récent), montrent que l'administration de vitamine D a un effet certes favorable mais insuffisant dans la progression de la maladie (Schlienger *et al.*, 2010).

Récemment, des dosages de 25-Hydroxy-Vitamine D et de sa protéine porteuse ont été réalisés chez la femme enceinte (en milieu de grossesse et à l'accouchement) et dans le sang du cordon ombilical à la naissance. Leur analyse montre que des taux de protéine porteuse plus élevés chez la mère à l'accouchement sont associés à un plus faible risque de développer la maladie chez l'enfant (Schlienger *et al.*, 2010).

Ces données récentes suggèrent donc bien qu'il existe un lien entre le statut vitaminique de l'enfant à la naissance, celui de sa mère pendant la grossesse et à l'accouchement et le risque de développer un DT1 (Schlienger *et al.*, 2010).

1.4.2 Facteurs génétiques

Le DT 1 est une maladie polygénique. Il existe une prédisposition génétique à la maladie même si dans la majorité des cas, l'enfant ne présente pas d'antécédents familiaux de DT 1. On estime que seulement 10 à 20% des diabétiques présentent un apparenté diabétique (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

Les apparentés au premier degré d'un patient diabétique présentent tout de même un risque plus accru de développer la maladie (frère, sœur, enfant, parent) par rapport à la population générale (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011)

Le risque de diabète chez un jumeau homozygote varie entre 27 et 36%, alors qu'il n'est que de 4% dans la fratrie jusqu'à l'âge de 20 ans. Il augmente lorsque l'enfant diabétique a été diagnostiqué très tôt pendant l'enfance (Barat *et al.*, 2013).

Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe 2 (ou HLA en anglais). Il s'agit des HLA -DR3, -DR4, -DQB1*0201 et DQB1*0302. Les haplotypes HLA DR3 et DR4 sont présents chez 90% des diabétiques de type 1 (Barat *et al.*, 2013). Le risque maximal est lié à la présence des HLA DR3-DQ2 et HLD DR4-DQ8. Dans la population pédiatrique, 5% des enfants présentant ce génotype développeront un DT1 (contre 0,4% dans la population générale). Il existe aussi des gènes protecteurs face au développement de la maladie, notamment l'association des haplotypes HLA DR15-DQ6 (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

D'autres gènes sont également impliqués dans le développement de la maladie ; comme le gène de l'insuline, le gène codant la molécule CTLA-4 (impliquée dans le phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T) ou celui codant la molécule PTP-N22 (qui code pour une tyrosine phosphatase qui module l'activité du récepteur aux lymphocytes T) (Beltrand *et al.*, 2015).

1.4.3 Théorie hygiéniste

a. Contact microbien précoce

Grace aux progrès de la science (antibiothérapie, vaccination) et à l'amélioration des conditions d'hygiène, le nombre de maladies infectieuses a considérablement diminué depuis la dernière décennie. Pourtant, l'incidence des maladies auto-immunes, et notamment celle du DT 1, ne fait qu'augmenter. Cette constatation laisse à penser que les infections ont un effet protecteur contre les maladies à composante immunitaire (Wémeau *et al.*, 2014).

Une diminution de l'exposition aux micro-organismes lors de l'enfance favorise la réponse auto-immune et allergique en déstabilisant le système immunitaire (Barat *et al.*, 2013). Un contact précoce avec des antigènes microbiens pourrait donc prévenir la survenue du DT 1 pendant l'enfance (Clavel S *et al.*, 2009).

Pourtant, une relation de cause à effet a été reconnue entre les infections virales de l'enfance et l'apparition et/ou l'exacerbation de pathologies auto-immunes, dont le diabète (Dubois-Laforgue *et al.*, 2015).

Il faut donc nuancer cette information et comprendre la nécessité de protéger l'enfant contre certaines infections virales grâce aux différents moyens de prévention disponibles ; sans pour autant le faire vivre dans un environnement trop aseptisé. Les recommandations actuelles préconisent un contact microbien lors des premières années de vie afin de stimuler les défenses immunitaires (Dubois-Laforgue *et al.*, 2015).

b. Vaccination

Depuis quelques années, se pose la question de l'implication de la vaccination dans l'apparition des maladies auto-immunes. Le groupe *Eurodiab* s'est intéressé à la relation de cause à effet entre la vaccination pédiatrique et l'augmentation de l'incidence du DT1 (Schwitzgebel *et al.*, 2017).

Les résultats de l'étude ne confèrent aucun lien entre le DT 1 et les souches vaccinales dirigées contre la tuberculose, la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la rubéole, la rougeole, les oreillons, l'*Haemophilus influenzae*, la varicelle et l'hépatite B. Aucun lien n'a donc été véritablement démontré entre l'apparition de la maladie et une quelconque vaccination (Schwitzgebel *et al.*, 2017).

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement préventif pour limiter l'apparition de la maladie. La possibilité de vacciner les populations pédiatriques contre les infections virales à Cocksackie ou Entérovirus pourrait mettre un point d'honneur à la prévention du DT 1. Cette étiologie virale est d'ailleurs prise en compte dans de nombreux essais cliniques pédiatriques prévus pour 2021 (Schwitzgebel *et al.*, 2017).

1.5 Physiopathologie

1.5.1 Maladie auto-immune à médiation cellulaire et humorale

Le DT 1 est une pathologie auto-immune qui se caractérise par une carence absolue en insuline, hormone régulatrice de la glycémie. Cette carence est liée à une destruction sélective et irréversible des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la production d'insuline (Mallone *et al.*, 2017).

1.5.2 Insulinite pancréatique

Le processus auto-immun responsable d'une « insulinite pancréatique » se déroule sur plusieurs années. De nombreux médiateurs de l'inflammation (lymphocytes B, lymphocytes T CD4 et T CD8, macrophages) génèrent un phénomène inflammatoire à l'origine de la destruction cellulaire (Mallone *et al.*, 2017).

La destruction des îlots pancréatiques est principalement liée à un mécanisme d'auto-immunité à médiation cellulaire, faisant intervenir les lymphocytes T (Lehuen *et al.*, 2017). L'immunité à médiation humorale s'active ensuite et aboutit à la formation d'auto-anticorps par les lymphocytes B. Ces auto-anticorps seront responsables de la destruction des auto-antigènes insuliniques (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

1.5.3 Modèle expérimental chez la souris

Une défaillance du système immunitaire pourrait participer au développement du DT 1. En effet, des expériences chez l'animal montrent qu'il est possible de transmettre la maladie par transfert de lymphocytes T d'une souris malade à une souris saine (modèles animaux des souris NOD, *non-obese diabetic*) (Mallone *et al.*, 2017).

Outre cet argument expérimental, il existe également des preuves cliniques de cette auto-immunité. En effet, chez la plupart des enfants diagnostiqués diabétiques de type 1, la détection des auto-anticorps anti-îlots de Langerhans s'avère positive (Beltrand *et al.*, 2013).

1.5.4 Auto-anticorps

La présence d'auto-anticorps traduit le caractère auto-immun du diabète. En effet, ces auto-anticorps sont retrouvés chez près de 80% des enfants diabétiques lors du diagnostic, bien que leur apparition s'opère sur plusieurs années (Beltrand *et al.*, 2013).

Ils apparaissent rarement avant l'âge de 6 mois, mais sont généralement présents à la fin de la première année de vie de l'enfant. La majorité des enfants destinés à être

diagnostiqués diabétiques de type 1 durant l'enfance présentent des anticorps anti-îlots à l'âge de 3 ans (Beltrand *et al.*, 2013).

Parmi ces anticorps on retrouve :

- Les **anticorps ICA**, anti-îlots de Langerhans (Wherrett *et al.*, 2018).
- Les **anticorps anti GAD**, décarboxylase de l'acide glutamique (isoforme GAD-65) ; plutôt associés à une progression lente de la maladie s'ils sont les seuls anticorps détectés (Wherrett *et al.*, 2018).
- Les **anticorps anti IA2** (ou anti ICA-512), tyrosine phosphatase (Wherrett *et al.*, 2018).
- Les **anticorps IAA**, anti-insuline ; ce sont généralement les premiers anticorps à apparaître (lors des premiers mois de vie de l'enfant) (Wherrett *et al.*, 2018).
- Les **anticorps anti-ZnT8**, plus récemment mis en évidence et associés à une forme de maladie plus agressive (Wherrett *et al.*, 2018).

Chez les enfants de moins de 15 ans, les anticorps anti-insuline sont majoritairement mis en évidence ; à l'inverse des anticorps anti-GAD qui peuvent être présents à tout âge (Wherrett *et al.*, 2018).

Dans 95% des cas, au moins un de ces anticorps est détectable lors du diagnostic chez l'enfant (Wherrett *et al.*, 2018).

L'association des anticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8 est la plus significative puisque ces anticorps ont été retrouvés chez presque 98% des patients diabétiques de type 1 lors du diagnostic (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

a. Phases évolutives du DT1

Le DT 1 est caractérisé par différentes phases (Figure 2). Tout d'abord, une **phase de prédisposition génétique** : des événements *in utero* ou lors des premiers mois de vie de l'enfant peuvent survenir durant cette phase et perturber le développement normal des cellules bêta pancréatiques (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

Ensuite, une **deuxième phase** peut survenir suite à l'apparition d'événements déclencheurs (ou au contraire, suite à l'absence d'exposition à des facteurs protecteurs). Cette phase peut être à l'origine du mécanisme auto-immun responsable de l'inflammation locale. Elle peut être plus ou moins longue puisque la perte des cellules bêta n'est pas linéaire ; la sécrétion d'insuline va diminuer progressivement jusqu'à l'épuisement total (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

La troisième phase est une **phase clinique** : l'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules bêta fonctionnelles (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

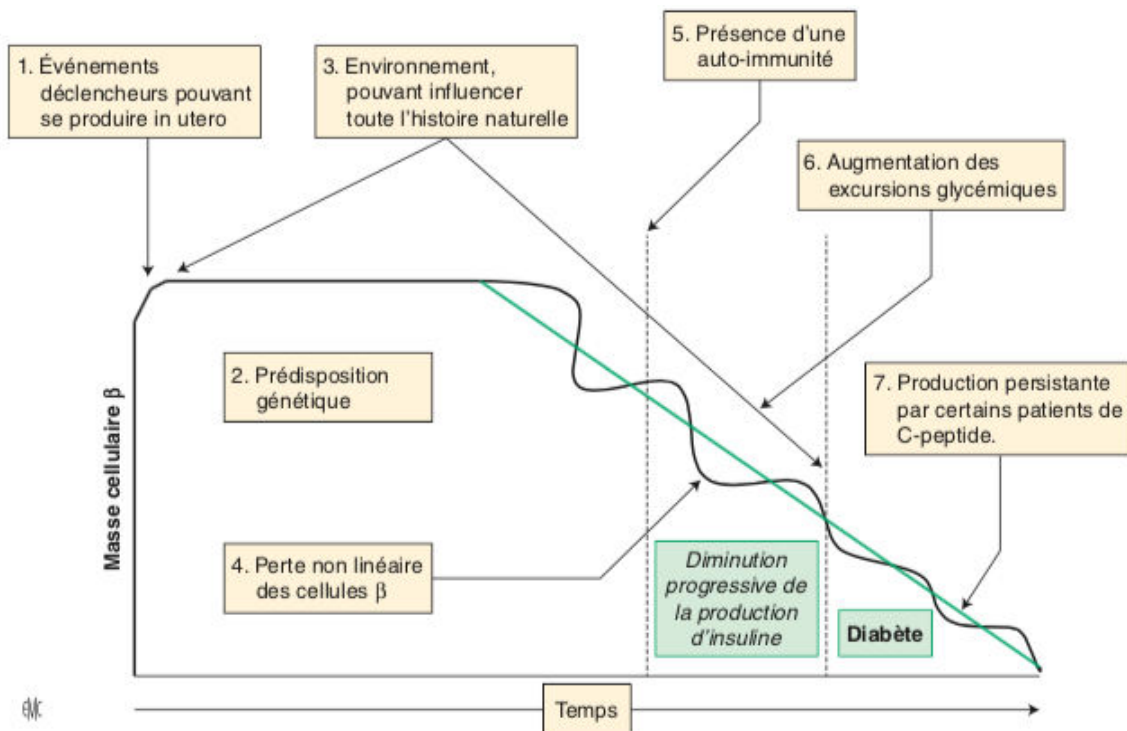


Figure 1.2 Histoire naturelle du diabète de type 1 (Bouhours-Nouet *et al.*, 2011).

Le DT1 suit une évolution en quatre phases que nous allons détailler : (Wémeau *et al.*, 2014).

- La phase préclinique
- La phase clinique
- La phase de rémission partielle
- La phase de dépendance totale à l'insuline

- Phase préclinique

La phase préclinique se met en place aux cours des mois et/ou années qui précèdent l'apparition de la maladie. C'est généralement au cours de cette longue période qu'il est possible de détecter les anticorps dirigés contre la cellule bêta des îlots de Langerhans du pancréas (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

Actuellement, aucune thérapeutique ne permet d'interrompre la destruction des cellules bêta au stade préclinique. Des recherches sont en cours avec pour but de préserver le capital d'îlots encore « sains » le plus longtemps possible (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

- Phase clinique

La phase clinique débute lorsque les premiers symptômes de la maladie sont détectables (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

Le syndrome cardinal est caractéristique et permet de poser les premières bases diagnostiques (polyurie, polydipsie, asthénie et amaigrissement). Des examens de biologie médicale permettront ensuite de confirmer le diagnostic de diabète afin d'initier rapidement

le traitement par insulinothérapie et de prévenir l'apparition du phénomène acido-cétosique. (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

- Phase de rémission partielle

La période de « *lune de miel* » est définie comme une période au cours de laquelle les besoins en insuline de l'enfant diminuent (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

Elle est transitoire et débute quelques jours à quelques mois après la mise en place de l'insulinothérapie. Elle est de durée variable et s'étale généralement sur une période de 6 à 9 mois. Cette période est d'autant plus courte que l'enfant a été diagnostiqué jeune ou dans un contexte d'acidocétose inaugurale (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

Au cours de cette période, l'organisme ne réclame plus d'insuline et les variations alimentaires ou comportementales ne sont plus à l'origine de fluctuations glycémiques importantes. Chez certains enfants, un arrêt momentané de l'insuline est même envisageable (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

L'enfant et sa famille doivent être informés dès le départ du caractère éphémère de cette période. Il ne faut pas laisser penser qu'une guérison de la maladie est envisageable (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

1.5.5 Dépendance chronique à l'insuline

Suite à cette période de rémission, la maladie refait surface. Les besoins en insuline se manifestent de façon brutale ou progressive, selon l'enfant. L'insulinothérapie devient alors le seul traitement du DT 1 de l'enfant. Aucun retour en arrière n'est possible (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2017).

1.6 Complication

Les complications du DT 1 sont rares chez l'enfant et l'adolescent diabétique. Elles sont, le plus souvent, à l'origine d'un diabète déséquilibré et/ou non correctement contrôlé. (Wémeau *et al.*, 2014).

L'enjeu majeur du traitement d'un enfant diabétique de type 1 consiste à prévenir les complications dégénératives à l'âge adulte : complications oculaires, rénales, neurologiques, cardiovasculaires (Wémeau *et al.*, 2014).

1.6.1 Complications aiguës

L'hypoglycémie et l'acidocétose sont les deux principales complications aiguës du DT 1 chez l'enfant. Elles sont rarement spontanées et surviennent généralement suite à une inadéquation entre la dose d'insuline administrée et l'alimentation ou l'activité physique pratiquée (Wémeau *et al.*, 2014).

Ces deux complications doivent être immédiatement prises en charge pour éviter la mise en jeu du pronostic vital de l'enfant. Les circonstances de survenue doivent être analysées afin de comprendre ce qui a motivé l'apparition du phénomène pour en éviter sa récurrence (Wémeau *et al.*, 2014).

a. Hypoglycémie

La détection d'une hypoglycémie s'avère parfois compliquée dans la population pédiatrique puisque l'enfant n'est pas toujours communicant. Les parents doivent donc vite apprendre à reconnaître les signes d'alertes propices à une baisse de glycémie de leur enfant (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Parmi les signes annonciateurs d'une hypoglycémie, des signes adrénergiques sont majoritairement retrouvés tels que les tremblements, palpitations, sueurs et la pâleur. Ces signes seront ensuite à l'origine d'une neuro-glycopenie (Tableau 1.2) (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Chez l'enfant, l'hypoglycémie se manifeste généralement par des troubles de la concentration et du comportement. On note également des troubles de la mémorisation, de la vision, de l'élocution, de l'audition et parfois de la marche. Certains enfants peuvent également présenter des symptômes de type confusion, marche instable, cauchemar, irritabilité et pleurs inconsolables. Dans les cas les plus graves, des convulsions voire un coma peuvent apparaître (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Enfin, des signes non spécifiques peuvent être décrits avec notamment la faim, les céphalées, l'asthénie et les nausées (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Selon la symptomatologie clinique, les hypoglycémies sont classées en deux catégories : hypoglycémies mineures (ou non sévères) et les hypoglycémies majeures (ou sévères). La conduite à tenir sera différente et adaptée à chaque situation clinique (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Tableau 1.2 Symptômes d'hypoglycémie (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

SYMPTÔMES D'HYPOGLYCEMIE	
Réaction neurologique	Neuroglycopenie
<p><u>Signes adrénergiques :</u></p> <p>Tremblements</p> <p>Tachycardie</p> <p>Anxiété</p> <p><u>Signes cholinergiques :</u></p> <p>Sueurs</p> <p>Faim</p> <p>Paresthésie</p>	<p>Difficultés de concentration</p> <p>Fatigue</p> <p>Faiblesse</p> <p>Sensation de chaleur</p> <p>Difficultés à parler</p> <p>Incoordination</p> <p>Troubles du comportement</p> <p>Coma</p> <p>Convulsions</p> <p>Cécité corticale, hémiparésie</p>

b. Acidocétose diabétique

Le phénomène acido-cétosique est une complication aiguë grave du DT 1 liée à un déficit complet en insuline. La carence insulinaire conduit alors à une hyperglycémie et

une lipolyse à l'origine de l'activation de la bêta oxydation, qui sera responsable de la production de corps cétonique par le foie (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Une étude réalisée par l'AJD en 2010 révèle que près de 50% de la population pédiatrique présente une acidocétose lors du diagnostic (45% des enfants et adolescents tout âge confondu et 55% chez les moins de 5 ans) (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Une affiche de prévention a donc été réalisée par la Commission pédagogique de l'AJD (Figure 1.3) et diffusée dans les hôpitaux, les cabinets médicaux, les écoles et crèches afin de sensibiliser les professionnels de santé et les familles à la reconnaissance des symptômes d'alerte et de l'urgence diagnostique (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).



Figure 1.3 Campagne d'information de l'AJD. Affiche destinée au grand public (à gauche). Fiche d'aide au diagnostic destinée aux professionnels de santé (à droite) (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Cette campagne de 2010 a permis de diminuer la fréquence des acidoses de près de 30%, ce qui représente une valeur non négligeable au sein de la population pédiatrique (Bouhours-Nouet *et al.*, 2005).

Le suivi de la fréquence de l'acidocétose est primordial afin de réduire les complications de la maladie dès son diagnostic. Il faut donc continuer à encourager la prévention primaire dans le domaine de la diabétologie en véhiculant en masse des informations utiles et ciblées sur la maladie (Bouhours-Nouet N *et al.*, 2005).

1.6.2 Complications chroniques

La gravité du DT 1 est liée au risque de complications dégénératives à long terme. Ces complications sont corrélées à la valeur de l'HbA1C et peuvent donc être maîtrisées par un traitement adéquat et une surveillance glycémique rigoureuse (Bouhours-Nouet N *et al.*, 2005).

Les complications vasculaires sont rares chez l'enfant mais peuvent apparaître plusieurs années après le diagnostic de la maladie. Parmi ces complications, on retrouve (Bouhours-Nouet N *et al.*, 2005) :

- **Les complications micro-vasculaires** qui comprennent la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie diabétique(s) ; bien que plus fréquentes chez l'enfant atteint de DT 2 plutôt que de DT 1

- **Les complications macro-vasculaires** qui comprennent les maladies coronariennes, les maladies vasculaires périphériques et les accidents vasculaires cérébraux

Le développement de ces complications à long terme s'apparente majoritairement à un contrôle glycémique médiocre et insuffisant.

1.6.3 Problèmes psycho-sociaux

La survenue du diabète chez l'enfant ou l'adolescent n'est pas une situation banale. Comme dans toute maladie, la composante humaine et l'impact sur la vie familiale et sociale impliquent des adaptations. Le diabète peut être ressenti comme un « intrus » qui s'imisce dans une vie bien rangée (Bouhours-Nouet N *et al.*, 2005).

Une personne diabétique aura toujours un rapport au corps particulier, plus fort. La peau est une barrière psychique qui dévoile les émotions. Les multiples injections fragilisent la peau et peuvent être perçues par l'enfant comme des cicatrices relatant la réalité de la pathologie. Le regard des autres est parfois mal vécu, notamment dans la population pédiatrique, soumise à la normalité (Bouhours-Nouet N *et al.*, 2005).

Un suivi psychologique peut être proposé à l'enfant, l'adolescent et/ou ses parents afin qu'ils puissent se livrer et confier leurs craintes face à la maladie. La parole s'avère parfois libératrice et fait partie de la prise en charge de toute maladie chronique (Bouhours-Nouet N *et al.*, 2005).

Chapitre 2. Le diagnostic et la prise en charge de diabète type 1

2.1 Le diagnostic du diabète de type 1

2.1.1 Diagnostic clinique

Un DT 1 peut être diagnostiqué à tout âge. Pourtant, cette maladie survient généralement chez les jeunes enfants, avant l'âge de 5 ans. Quand le pancréas endocrine ne fonctionne plus, on observe (Nguyen *et al.*,2012) :

- Une hyperglycémie : le taux de glucose sanguin s'élève et peut atteindre 3 à 4 g/L ;
- Une glucosurie : la présence de sucre dans les urines peut atteindre 10 à 100 g par jour alors qu'elle est normalement absente dans des conditions normales ;
- Une polydipsie : soif intense ;
- Une polyurie : augmentation du volume urinaire ;
- Une polyphagie : faim intense (**Nguyen S *et al.*,2012**)
- Un amaigrissement ;
- Une cétonémie et cétonurie qui correspondent respectivement à la présence de corps cétoniques dans le sang et les urines liée à une dégradation excessive de graisses ;

Les signes cliniques du DT 1 chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte, mais évoluent plus rapidement (Nguyen *et al.*,2012).

2.1.2 Diagnostic biologique

La glycémie correspond à la concentration de glucose dans le sang. A jeun, la valeur de glycémie normale doit être strictement inférieure à 1,10 g/L.

L'hypoglycémie correspond à une diminution du taux de glucose dans le sang. On parlera d'hypoglycémie en dessous de 0,6 g/L. A l'inverse, l'hyperglycémie correspond à une augmentation du taux de glucose dans le sang. On parlera d'hyperglycémie au-delà de 1,10 g/L ; elle sera qualifiée « d'hyperglycémie modérée » si la valeur de glycémie à jeun est supérieure à 1,10 g/L mais inférieure à 1,26 g/L.

La glycémie peut être donnée en plusieurs unités ; ainsi 1g/L (ou 100 mg/dL) équivaut à 5,56 mmol/L (ou mM) (Nguyen *et al.*, 2015).

2.1.3 Recommandations de l'OMS

Le diabète se définit par un état d'hyperglycémie chronique. D'après les recommandations de l'OMS, le diagnostic du diabète peut être effectué selon trois critères biologiques chez l'adulte comme chez l'enfant :

- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 126 mg/dL (7 mmol/L) vérifiée à deux reprises.
- Une glycémie supérieure à 200 mg/dL (11,10 mmol/L) quel que soit le moment de la journée, associée à la présence des symptômes classiques du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) (Simoni *et al.*, 2014).
- Une hyperglycémie provoquée par voie orale : glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dL (11,10 mmol/L) 2 h après une charge orale de 1,75 g de glucose par kg de poids corporel ; réalisée uniquement si le diabète ne peut être diagnostiqué par les deux premiers critères (Boileau *et al.*, 2005).

Ces valeurs diagnostiques sont reprises dans le tableau 2.1 et figurent dans le « Rapport Mondial sur le diabète » élaboré par l'OMS en 2016 (suite aux recommandations de 2006) (Beltrand *et al.*, 2015).

Tableau 2.1 Critères de diagnostic du diabète et de l'hyperglycémie intermédiaire actuellement recommandés par l'OMS (2006) (Beltrand *et al.*,2015).

Méthodes	Glycémie plasmatique
Dosage à jeun	≥ 7 mmol/L (126 mg/dL)
HGPO à 2h (1,75 g/kg chez l'enfant)	$\geq 11,10$ mmol/L (200 mg/dL)

2.1.4 Méthodes diagnostiques

Le diagnostic de la maladie peut être effectué en ville par une mesure de glycémie capillaire ou par la recherche d'une glucosurie sur bandelette urinaire. Si ces tests s'avèrent positifs, l'enfant doit immédiatement être hospitalisé pour confirmer le diagnostic de diabète (Mallone *et al.*, 2017).

Le diagnostic repose sur une glucosurie (taux de glucose dans les urines, normalement négatif chez un individu sain) et cétonurie (taux de corps cétoniques dans les urines). La présence d'une glucosurie et d'une cétonurie impose une hospitalisation en urgence afin de contrecarrer l'insulinopénie (Mallone *et al.*, 2017).

Il est confirmé par un dosage de la glycémie (taux de glucose dans le sang), généralement à des taux élevés et dépassant les 200 mg/dL. Un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) peut être réalisé en parallèle afin d'évaluer le degré d'hyperglycémie.

Un dosage des anticorps est obligatoirement effectué afin d'affirmer le caractère auto-immun de la maladie. Parmi les anticorps impliqués dans le développement de la maladie, on retrouve les anticorps ICA (anti-îlots de Langerhans), anti GAD (décarboxylase de l'acide glutamique), IA2 (tyrosine phosphatase) et IAA (anti insuline).

A posteriori, une exploration des anomalies lipidiques (EAL) sera réalisée afin de contrôler les taux de cholestérol et de triglycérides (TAG) sanguins. Le dosage du peptide C permettra également d'apprécier la sécrétion insulinaire résiduelle chez l'enfant (Mallone *et al.*, 2017).

2.1.5 Maladies associées

Le DT 1, associé à la destruction des cellules bêta du pancréas par le système immunitaire, est facilement associé à d'autres pathologies auto-immunes spécifiques d'organes. Cette association peut notamment survenir dans un contexte de syndrome auto-immun pluri glandulaire (Larger *et al.*, 2017).

Une étude américaine de 2016 relate que 20% des patients âgés de moins de 6 ans développent une autre maladie auto-immune (sur une cohorte de 25 000 patients diabétiques de type 1 tous âges confondus) (Hughes *et al.*, 2016).

Le dépistage des maladies auto-immunes associées au diabète s'effectue par la recherche d'auto-anticorps spécifiques de différents organes cibles (thyroïde, intestin). En cas de positivité, d'autres investigations devront être réalisées avant de poser un diagnostic de certitude (Hughes *et al.*, 2016).

2.2 Traitements Médicamenteux

2.2.1 Généralités

a. Evolutions majeures dans l'histoire du DT 1

Quatre événements majeurs ont marqué l'histoire du DT 1 (Beltrand *et al.*, 2013) :

- La découverte de l'insuline en 1921 ;
- La surveillance de l'efficacité du traitement par la mesure de l'hémoglobine glyquée et l'auto surveillance glycémique • Les méthodes de mesure du glucose interstitiel en continu ;
- Et enfin, le capteur FreeStyle Libre.

b. Initiation du traitement

L'objectif principal du traitement est de limiter la survenue à long terme de complications inhérentes à la maladie ; mais aussi de permettre à l'enfant de retrouver une vie « normale » malgré la chronicité de la maladie et ses contraintes pluriquotidiennes. Ainsi, le traitement médicamenteux doit être initié le plus rapidement possible (Boileau *et al.*, 2005).

L'équipe médicale doit veiller à ce que l'équilibre glycémique de l'enfant soit optimal dans un délai raisonnable. Le but du traitement n'étant pas de normaliser toutes les valeurs glycémiques de l'enfant mais plutôt de maintenir un niveau glycémique moyen correct afin de limiter l'apparition de complications à long terme (Boileau *et al.*, 2005).

Quel que soit l'âge de l'enfant, le but de l'insulinothérapie est de palier à l'absence de sécrétion insulinique physiologique (Beltrand *et al.*, 2013).

L'initiation du traitement par insulinothérapie nécessite dans la grande majorité des cas une prise en charge hospitalière de l'enfant. Cette prise en charge doit être rapide puisqu'une hyperglycémie prolongée est reconnue comme ayant des effets délétères sur les cellules bêta pancréatiques. Une normalisation efficace et rapide de la glycémie permettra ainsi au pancréas une reprise partielle de la sécrétion insulinique (Nguyen *et al.*, 2012).

L'annonce du diabète entraîne également de nombreux bouleversements psychologiques dans la vie d'un enfant. Les équipes médicales et paramédicales doivent participer activement à l'accompagnement des familles ainsi qu'à leur formation. Une prise en charge psychologique va donc accompagner la prise en charge médicamenteuse (Nguyen *et al.*, 2012).

2.2.2 Insulinothérapie

a. De 1921 à aujourd'hui

La découverte de l'insuline par *Banting et Best* en 1921, marque un temps fort dans l'histoire de la diabétologie : « Avant la découverte de l'insuline, les personnes diabétiques étaient condamnées à mourir » (Schlienger *et al.*, 2014).

En 1922, la première injection d'insuline à l'Homme permet de sauver la vie d'un jeune adolescent âgé de 14 ans. Dans un état clinique préoccupant, *Léonard Thompson* bénéficie à l'époque d'injections d'extraits pancréatiques purifiés, capables de faire baisser sa glycémie et glucosurie (Schlienger *et al.*, 2014).

Dans les années 1980, les premières insulines humaines sont produites par génie génétique (à partir d'insuline de porc). Il faudra attendre la fin des années 1990, pour voir apparaître en France les analogues de l'insuline, dont le profil pharmacocinétique tend à se rapprocher de la physiologie classique. Leur apparition signe le début d'une nouvelle aventure, notamment dans la population pédiatrique (Schlienger *et al.*, 2014).

b. Fonctionnalités de l'insuline

L'insuline est un polypeptide physiologique constitué de deux chaînes d'acides aminés (A et B), reliées par des ponts disulfures. Cette hormone est synthétisée par le pancréas endocrine (Fernandez Christine *et al.*, 2012).

Elle joue un rôle primordial dans le métabolisme des glucides puisqu'elle a pour objectif de diminuer les taux de glucose sanguin. C'est donc une hormone hypoglycémiante, dont les propriétés permettent un abaissement du seuil glycémique (Fernandez Christine *et al.*, 2012).

Dans le diabète, l'insuline agit sur le métabolisme glucidique en stimulant le stockage de glucose sous forme de glycogène : ce phénomène est appelé la glycogénogenèse. Le glucose pénètre alors dans les cellules hépatiques, musculaires et adipeuses, ce qui diminue sa concentration sanguine (Nguyen *et al.*, 2012).

A l'inverse, elle inhibe les phénomènes de glycogénolyse et néoglucogenèse afin de conserver les réserves de glucose (Nguyen *et al.*, 2012).

c. Principe de l'insulinothérapie

L'insulinothérapie est la pierre angulaire du traitement du DT 1, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant. Un diabétique de type 1 ne peut pas vivre sans insuline (Beltrand *et al.*, 2013).

Le traitement par insulinothérapie conventionnelle comprend une insuline dite « basale » qui permet de couvrir les besoins insuliniques sur une période de 24 h et de maintenir une glycémie stable en l'absence d'alimentation. Cette insuline pour « vivre » est apportée grâce aux analogues à action longue. Lors des repas, de l'insuline sous forme d'analogues rapides est utilisée afin de couvrir les besoins liés à la quantité de glucides ingérés. Il s'agit de l'insuline pour « manger » (Beltrand *et al.*, 2013).

Les doses d'insuline sont déterminées individuellement et propres à chaque enfant. Elles sont adaptées selon la valeur de l'hémoglobine glyquée et les résultats de l'Autosurveillance Glycémique (ASG) et varient en fonction :

- De l'âge ;
- Du poids ;
- Du stade pubertaire, avec nécessité parfois d'augmenter les doses à l'adolescence ;
- Des habitudes de vie : rythme alimentaire, pratique d'une activité physique ;
- De l'ancienneté du diabète : les objectifs ne seront pas les mêmes chez un enfant dont le diagnostic est très récent (Beltrand *et al.*, 2013).

Des doses dites de « correction » peuvent être effectuées à tout moment de la journée, lorsque la glycémie de l'enfant est trop élevée. Il s'agit de l'insuline pour « se soigner ». Ces doses sont généralement calculées par l'équipe soignante lors de l'hospitalisation inaugurale. Elle prend en compte les besoins de l'enfant et les valeurs de glycémies mesurées (Schwitzgebel *et al.*, 2017).

d. Insulines disponibles en 2019/2020

Chez un individu sain, l'insuline physiologique est instantanément libérée dans le flux sanguin afin d'exercer son effet hypoglycémiant. En revanche, chez un individu diabétique, l'insuline étant exogène, elle met plus de temps à rejoindre le flux sanguin et donc à exercer son effet thérapeutique (Beltrand *et al.*, 2013).

Les différents types d'insuline actuellement sur le marché sont tous produits par génie génétique et se distinguent selon leur durée d'action. Il existe deux grands types d'insuline : les insulines humaines et les analogues de l'insuline.

En pédiatrie, les insulines les plus utilisées sont les analogues rapides, les insulines d'action dite intermédiaire et les analogues lents de l'insuline.

Le tableau 2.2 présente :

- Les différents types d'insulines utilisées dans la population pédiatrique ;
- Le délai d'action : temps nécessaire à l'apparition de l'effet recherché ;
- Le pic d'action : moment où l'effet recherché atteint son maximum ;
- Et enfin, la durée de l'action : temps pendant lequel l'effet recherché est présent (Beltrand *et al.*, 2013).

Tableau 2.2 Profil d'action des insulines les plus utilisées chez l'enfant et l'adolescent (Beltrand *et al.*, 2019).

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action (h)	Durée d'action (h)
Analogues rapides (aspart, lispro, glulisine)	10 à 20 minutes	1-3	3-5
Insulines humaines biogénétiques	30 à 60 minutes	2-4	5-8
Insulines intermédiaires (NPH)	2 à 4h	4-8	12-16
Insuline de longue durée d'action			
Glargine	2 à 4h	Pas de pic	20-24
Détémir	1 à 2h	6	12-20

e. Les analogues de l'insuline

L'apparition des analogues de l'insuline a bouleversé les modalités de prise en charge du DT 1 en pédiatrie puisque leur utilisation a permis de se rapprocher de la sécrétion physiologique d'insuline. Ils ont une durée d'action qui sera modulée par des modifications structurelles (changement d'acides aminés) et/ou l'ajout d'excipient (protamine, zinc) afin d'accélérer ou au contraire de retarder la libération d'insuline dans la circulation sanguine (Etienne Larger *et al.*, 2018).

L'insuline *in vitro* s'agglomère sous forme d'hexamères, transformés ensuite en dimères puis monomères absorbables par l'organisme. Dans le cas des analogues rapides, il n'y a pas d'agglomération possible, ce qui facilite l'absorption rapide du polypeptide. Les analogues lents vont au contraire subir des modifications qui vont stabiliser la formation d'hexamères et donc augmenter leur délai d'action (Etienne Larger *et al.*, 2018).

○ **Les insulines humaines biogénétiques**

Les insulines humaines biogénétiques sont efficaces dans un délai de 30 à 60 minutes après injection (Tableau 2.3). Ce délai d'action, assez retardé par rapport aux analogues rapides de l'insuline, conditionne donc plus d'organisationnel puisqu'il faut anticiper le repas et prévoir l'injection d'insuline au bon moment. D'autant plus que chez l'enfant, il est parfois difficile d'anticiper ce qu'il va bien vouloir manger ou non (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2012).

De plus, leur durée d'action est prolongée puisqu'elles peuvent persister dans l'organisme jusqu'à 5 à 8 h après une injection ; conférant ainsi plus de risques d'hypoglycémies retardées. Il faut tout de même noter, que ces intervalles de temps sont soumis à d'importantes variations individuelles, selon les capacités physiologiques de chaque individu (Limat Samuel Calop Jean *et al.*, 2012).

○ **Les analogues rapides de l'insuline**

Les analogues rapides de l'insuline (asparte, lispro et glulisine) sont ainsi appréciés chez les enfants puisqu'ils peuvent être administrés, juste avant le repas. Ils présentent

ainsi un délai d'action précoce (10 à 20 minutes) par rapport aux insulines humaines conférant plus de flexibilité par rapport aux repas (Tableau 2.3).

De plus, leur durée d'action étant plus courte (3 à 5 h), ils laissent des concentrations d'insuline moins élevées dans l'organisme après injection et limitent les éventuelles hypoglycémies postprandiales et nocturnes (Beltrand *et al.*, 2019).

Dans certaines circonstances, les analogues rapides peuvent être administrés après le repas. En effet, chez un enfant malade ou ayant un petit appétit, il est parfois préférable de réaliser une dose d'insuline, certes retardée par rapport au repas, mais adaptée à la ration alimentaire. Si le comportement de l'enfant nécessite des injections retardées à répétition, il est nécessaire d'en parler à son diabétologue et/ou médecin traitant afin d'envisager une éventuelle adaptation des doses (Beltrand *et al.*, 2019).

Il n'y a pas de consensus chez l'enfant, puisque son appétit et ses envies sont variables, d'un repas à l'autre ou d'un jour à l'autre. Il est donc nécessaire d'être capable de s'adapter en permanence et d'ajuster si besoin les doses d'insuline (Beltrand *et al.*, 2019).

○ **Les analogues lents de l'insuline**

Les analogues lents de l'insuline ont l'avantage d'être prévisibles et stables d'un jour à l'autre. Ils permettent un apport d'insuline faible tout au long du cycle nyctéméral (Beltrand *et al.*, 2019).

L'insuline glargine a un délai d'action de 24 h afin de couvrir les besoins journaliers en insuline. L'injection est quotidienne et bien tolérée. Son utilisation témoigne d'une valeur d'hémoglobine glyquée comparable, voire légèrement meilleure avec notamment une diminution des épisodes hypoglycémiques.

L'insuline détémir a un délai d'action variable selon la dose administrée (entre 12 et 20 h) et s'utilise classiquement en deux injections par jour (matin et soir) dans le DT 1.

Depuis Mars 2018, une nouvelle insuline lente a été commercialisée ; il s'agit de l'insuline dégludec qui peut être utilisée dans la population pédiatrique (à partir de l'âge de 1 an) mais aussi chez l'adolescent (Beltrand *et al.*, 2019).

○ **Les insulines et analogues d'action intermédiaire**

Cette catégorie d'insuline est essentiellement utilisée dans les schémas à deux injections, désuets chez l'enfant depuis l'apparition des schémas basal-bolus. Malgré un usage plutôt anecdotique, si des enfants sont équilibrés sous ce type d'insuline, leur utilisation est toujours possible.

L'insuline isophane (contenant un mélange de protamine et de zinc) est essentiellement utilisée en mélange avec de l'insuline rapide : Humalog mix ® 25/50 (Lilly), Novomix ® 30/50/70 (Novo Nordisk), Mixtard ® 30 (Novo Nordisk), Umuline profil ® 30 (Lilly) (Beltrand *et al.*, 2019).

2.2.3 Schémas thérapeutiques applicables à l'enfant

En pédiatrie, plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- Le schéma basal-bolus, qui consiste à effectuer de multiples injections d'insuline au cours de la journée ;
- L'insulinothérapie fonctionnelle ;
- La pompe à insuline externe ;
- Le pancréas artificiel ;

Quel que soit le schéma thérapeutique choisi, il se doit forcément d'être adapté à l'âge et à la maturité de l'enfant, ainsi qu'à ses besoins individuels et familiaux (Beltrand *et al.*, 2019).

a. Schéma basal bolus

Le schéma basal-bolus est le schéma thérapeutique le plus efficace chez l'enfant. Il n'impose aucune contrainte d'horaire puisque le bolus d'insuline rapide varie en fonction de la glycémie, du contenu du repas et/ou de l'activité physique réalisée (Beltrand *et al.*, 2019).

Il est utilisé afin de mimer le plus précisément possible la sécrétion physiologique d'insuline. Ce schéma peut être réalisé par l'injection d'insuline au moyen d'un stylo à insuline ou par pompe externe. Pour autant, les multiples injections par stylo représentent la contrainte majeure du procédé basal/bolus. La pompe (décrite dans le paragraphe c. Les pompes à insuline) épargne ces injections mais contraint à une surveillance technique plus régulière (Beltrand *et al.*, 2019).

Il convient de rappeler que l'apport d'insuline dite « *basale* » est obtenu grâce aux analogues lents de l'insuline. Elle permet de couvrir les besoins en insuline tout au long de la journée, en dehors de tout repas, par l'apport d'un débit faible mais constant d'insuline. L'administration de l'analogue lent est effectuée une fois par jour, à un horaire régulier (matin ou soir). Les bolus sont administrés juste avant les repas et constituent une dose insulinique de charge afin de couvrir les besoins post-prandiaux en insuline.

Les doses d'insuline (basale et post prandiale) seront régulièrement modifiées afin d'obtenir un bon équilibre glycémique au quotidien (Beltrand *et al.*, 2019).

b. L'insulinothérapie fonctionnelle

D'après l'association Insulib (née de l'alliance entre professionnels de santé et patients diabétiques), l'insulinothérapie fonctionnelle « *donne les moyens à la personne diabétique de type 1 de comprendre quels sont ses besoins en insuline et de personnaliser l'adaptation de ses doses* » (Dumontet *et al.*, 2012).

Le but de l'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) consiste à se rapprocher au maximum de la sécrétion insulinique d'un enfant non diabétique. Centrée sur le patient et son mode de vie, l'ITF s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique puisqu'elle permet de déterminer pour chaque diabétique :

- Les besoins insuliniques de base ;
- Les besoins insuliniques postprandiaux, en fonction de la quantité de glucides ingérés lors du repas ;
- Les besoins insuliniques de correction, en cas d'hyperglycémie (Dumontet *et al.*, 2012).
- Elle est destinée aux patients DT 1 traités par un schéma « basal-bolus » administré par multi-injections ou reliés à une pompe à insuline.

Une équipe de santé pluri-professionnelle travaille en étroite collaboration afin de déterminer pour chaque enfant les besoins insuliniques qui lui sont applicables (Dumontet *et al.*, 2012).

○ **Les besoins insuliniques de base**

Les besoins en insuline basale sont analysés au cours d'une épreuve de jeûne glucidique : pendant 24 h, l'enfant ne doit consommer aucun aliment contenant des glucides. Des contrôles de glycémie capillaire seront effectués toutes les 2 à 3 heures (Dumontet *et al.*, 2012).

Théoriquement aucun bolus n'est effectué puisque seule l'insuline basale est administrée ; mais des ajustements sont effectués en cas d'hypo- ou hyperglycémie (Dumontet *et al.*, 2012).

○ **Les besoins insuliniques postprandiaux**

Pour déterminer les besoins en insuline postprandiaux, il est nécessaire de calculer un ratio insuline/glucides propre à l'enfant (Dumontet *et al.*, 2012).

Ce ratio permet d'établir la dose d'insuline à administrer en fonction de la quantité de glucides ingérés. Il s'exprime en gramme de glucides par unité d'insuline (U): 1 U d'insuline couvre X g de glucides ou X U d'insuline couvrent 10 g de glucides (Dumontet *et al.*, 2012).

Pour déterminer ce ratio, il est nécessaire d'effectuer une enquête alimentaire sur les habitudes de l'enfant afin d'estimer de manière rétrospective une proportionnalité entre la dose d'insuline et la quantité de glucides ingérés. La dose d'insuline est calculée individuellement pour chaque repas de la journée, les besoins glucidiques n'étant pas nécessairement identiques entre le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner.

L'enfant et sa famille doivent être formés à ce comptage par de multiples séances d'éducation thérapeutique et une hospitalisation dans un service formé à l'ITF. Les diététiciens-nutritionnistes jouent un rôle majoritaire dans la formation au calcul de glucides (Dumontet *et al.*, 2012).

○ **L'insuline de correction**

La dose de correction est déterminée à partir de la sensibilité individuelle de chaque individu. Elle permet de corriger le plus précisément possible tout phénomène d'hyperglycémie (pré prandial ou en dehors d'un repas).

Elle détermine la baisse de la glycémie pour une U : 1 U permet de faire diminuer la glycémie de X g/L (Dumontet *et al.*, 2012).

○ **Moins de contraintes pour plus de liberté**

L'ITF a révolutionné et révolutionne encore aujourd'hui la prise en charge du DT1, notamment dans la population pédiatrique. L'objectif ultime est d'offrir à l'enfant la meilleure qualité de vie possible. Cette pratique permet aux jeunes diabétiques de manger librement, « comme tout le monde » par une gestion singulière de leur maladie (Dumontet *et al.*, 2012).

○ **Les pompes à insuline**

Le schéma basal-bolus peut également être appliqué aux pompes à insuline. La diffusion d'insuline basale s'effectue de manière continue tout au long de la journée, selon les besoins du patient. Au moment des repas, un bolus est programmé afin d'injecter la dose d'insuline nécessaire. Dans ce procédé, l'insuline est uniquement utilisée sous forme d'analogues rapides (Dumontet *et al.*, 2012).

2.2.4 Modalités d'administration de l'insuline

Les insulines actuelles sont inefficaces par voie orale puisqu'elles sont détruites par l'acidité de l'estomac lors du processus de digestion ; ainsi elles ne peuvent pas rejoindre le flux sanguin et exercer l'effet recherché. Elles sont donc généralement utilisées par voie sous-cutanée chez l'enfant et seront administrées à l'aide de dispositifs médicaux adaptés, selon l'âge et la thérapeutique choisie (Schlienger *et al.*, 2014).

L'injection peut être réalisée directement par l'enfant, si son âge le lui permet et qu'il est éduqué à la pratique de ces gestes, ou sinon par ses parents. L'âge à partir duquel l'enfant peut effectuer ses injections tout seul varie d'un enfant à l'autre et dépend essentiellement de la maturité. Généralement, on conseille aux parents de garder un œil attentif, même lorsque l'enfant est capable d'effectuer lui-même le geste.

Chez l'enfant, l'insuline peut être injectée au moyen de :

- Seringues
- Stylos
- Pompes externes

L'utilisation des seringues n'est pas privilégiée et ne sera utile qu'en cas d'urgence et/ou d'hospitalisation (Schlienger *et al.*, 2014).

a. Stylos à insuline

Les insulines sont généralement utilisées chez l'enfant sous forme de stylos injectables. Ces stylos sont très pratiques, puisqu'utilisables en dehors de la maison, et donnent de la rapidité et de la souplesse aux injections.

Ils peuvent être pré-remplis en insuline (donc jetables) ou réutilisables avec la disponibilité de cartouches. Les stylos jetables sont prêts à l'emploi et ne délivrent que des doses fixes d'insuline (pas de réglage défini toutes les 1 ou 2 unités) ; les stylos

rechargeables permettent quant à eux de sélectionner des demi-unités (avec un pas de réglage variable de 0,5, 1 ou 2 unités selon le fabricant) (Figure 2.1) (Beltrand *et al.*, 2019).

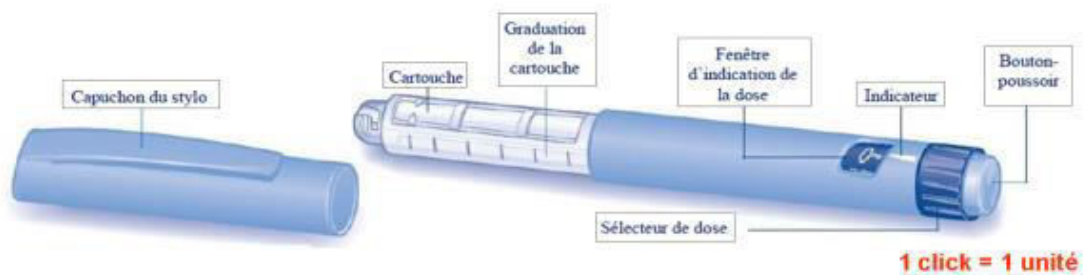



Figure 2.1 Bon usage des insulines et de leurs stylos (Beltrand *et al.*, 2019).

Ils sont associés à des aiguilles à usage unique dont la longueur est variable selon l'épaisseur de la peau et le site d'injection. Ainsi, elles assurent un dépôt insulinaire en sous-cutanée afin d'éviter une éventuelle injection intra-musculaire qui pourrait être associée à une modification de la pharmacocinétique de l'insuline (Figure 2.2). Les plus courtes mesurent 4mm ; elles étaient autrefois réservées à l'enfant mais sont maintenant aussi recommandées chez l'adulte (hors contexte d'obésité) 

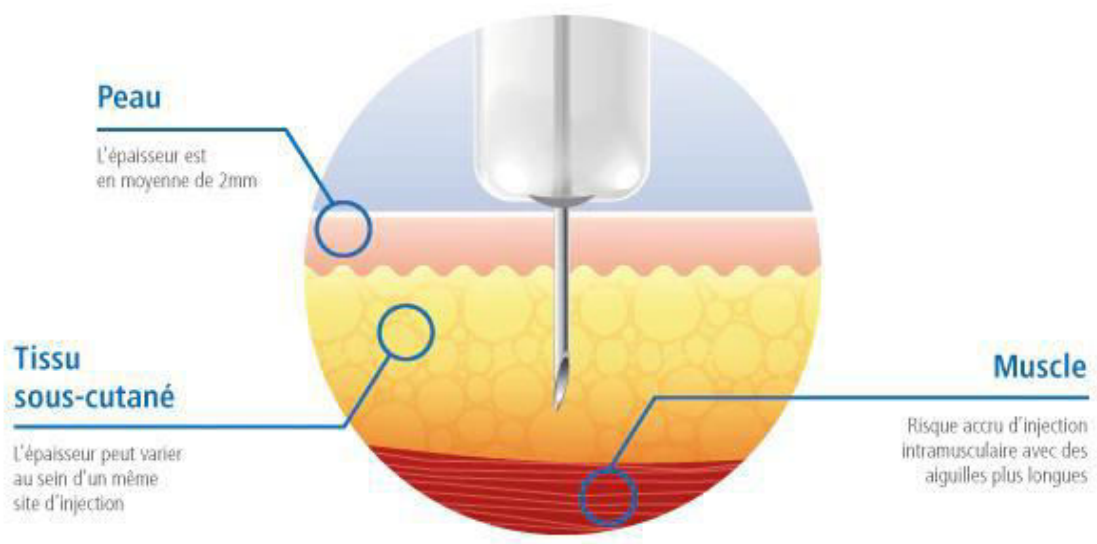



Figure 2.2 Dépôt d'insuline en sous-cutanée (Laboratoire BD) 

b. Lieu d'injection

L'injection peut être réalisée au niveau du ventre (face antérieure de l'abdomen ou flancs), des cuisses (face antérieure ou latérale), des bras (face latérale) et des fesses (quadrant supéro-externe) (Figure 2.3) 

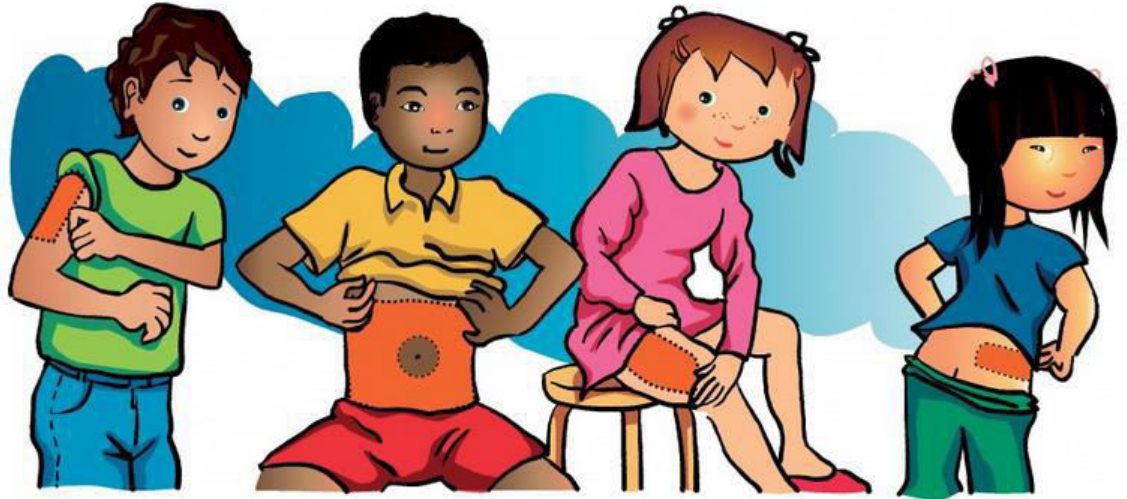




Figure 2.3 « Où faire l'injection d'insuline ? » (AJD) 

L'absorption d'insuline varie en fonction du site d'injection choisi. Elle sera plus rapide au niveau du ventre et plus lente au niveau des cuisses. Il est donc nécessaire de faire varier les lieux d'injections pour assurer une absorption uniforme de l'insuline. 

c. Facteurs influençant l'absorption de l'insuline

Parmi les facteurs accélérant l'absorption de l'insuline, on retrouve :

- L'âge de l'enfant : l'absorption est plus rapide chez les petits enfants puisque l'épaisseur de leur tissu graisseux sous-cutané est moindre ;
- L'injection au niveau des cuisses ;
- La pratique d'une activité physique, avec augmentation de la température corporelle ;

Parmi les facteurs ralentissant l'absorption de l'insuline, on retrouve :

- A l'inverse, une masse graisseuse sous-cutanée plus importante ;
- Les lipodystrophies ;
- L'injection de doses élevées d'insuline (Wémeau *et al.*, 2014).

d. Spécificités des pompes à insuline externes

Les pompes à insuline externes révolutionnent la prise en charge du DT 1 chez l'enfant. Leur objectif principal consiste à améliorer la qualité de vie des patients diabétiques tout en optimisant le contrôle glycémique et en réduisant les risques d'hypoglycémie (Wémeau *et al.*, 2014).

○ **Réglementation**

• **Prise en charge chez l'enfant**

Les pompes à insuline sont très largement indiquées chez les enfants, surtout jeunes, afin de faciliter leur prise en charge. Remboursées depuis 2000, elles sont devenues le traitement de référence dans la prise en charge du jeune diabétique de moins de 5 ans (Wémeau *et al.*, 2014).

Le traitement par pompe à insuline est inscrit sur la Liste des Produits et Prestations (LPP) et remboursé à 100% par la sécurité sociale depuis novembre 2000 pour les patients bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD n°8 (Affection Longue Durée) ; la prise en charge étant assurée « pour le diabète de type 1 ou 2 ne pouvant être équilibré par multi-injections sous cutanées d'insuline » (Clavel *et al.*, 2009).

La prise en charge d'un enfant traité par pompe à insuline est effectuée par un centre initiateur pédiatrique (généralement un établissement de santé privé ou public) qui est responsable des formations médicale et paramédicale de l'enfant et de sa famille. Des pédiatres, pharmaciens, infirmières et diététiciennes sont formés pour initier la mise sous pompe et évaluer annuellement les bienfaits du traitement (Clavel *et al.*, 2009).

- **Modalités de prescription**

La prescription initiale d'une pompe à insuline externe doit être effectuée sur une ordonnance Cerfa intitulée « Ordonnance d'insulinothérapie par pompe externe programmable » (Annexe n° 2) par le centre initiateur pédiatrique où exerce le médecin qui suit l'enfant (Clavel *et al.*, 2009).

Elle doit préciser la marque et le modèle de la pompe ainsi que les consommables associés à sa bonne utilisation (marque, modèle et quantité). La durée maximale de prescription étant de 6 mois.

Le renouvellement est ensuite effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie exerçant dans le centre initiateur ou en collaboration avec ce dernier. La poursuite du traitement est systématiquement réévaluée tous les ans.

Le changement de pompe est pris en charge par la sécurité-sociale après un délai de quatre ans selon l'arrêté d'inscription. Un renouvellement exceptionnel peut être pris en charge avant expiration de ce délai après avis du médecin conseil (Clavel *et al.*, 2009).

- **Rôle du prestataire de santé**

Aujourd'hui, la réglementation concernant la délivrance et le suivi des patients sous pompe à insuline est confiée à de nombreux prestataires de santé, choisis par le patient, en lien avec le diabétologue.

La formation technique du patient, le matériel et les consommables sont sous la responsabilité du prestataire choisi par le patient. Une assistance technique est disponible 24 h sur 24 afin de palier à un éventuel défaut ou problème de fonctionnement de la pompe (Clavel *et al.*, 2009).

- **Une opportunité chez l'enfant**

- **Intérêt de la pompe à insuline chez l'enfant**

La pompe a pour objectif d'aider l'enfant à obtenir un équilibre glycémique en adéquation avec la vie qu'il souhaite mener : allier l'utile à l'agréable pour profiter des plaisirs quotidiens et des possibilités qui s'offrent à lui.

La mise sous pompe à insuline peut être envisagée à tout âge. Ainsi, certains paramètres peuvent être verrouillés afin d'éviter l'activation involontaire de certaines fonctionnalités par l'enfant et de sécuriser les injections d'insuline.

Les pompes à insuline externes présentent de multiples avantages par rapport au schéma basal-bolus à multiples injections (Clavel *et al.*, 2009).

- **Une meilleure insuline basale**

La pompe permet tout d'abord une diffusion d'insuline en continu tout au long de la journée, afin de mimer l'action physiologique qu'exerce l'insuline chez une personne non diabétique. Un débit de base est programmé et peut être ajusté en fonction des besoins de l'enfant/adolescent. Ces besoins sont généralement variables dans la journée (activité physique et phénomène de l'aube notamment).

Différents profils sont programmables et peuvent être modifiés selon les habitudes quotidiennes de l'enfant ; par exemple, le débit de base peut être différent la semaine du weekend ou la nuit suivant la pratique d'une activité physique (Clavel *et al.*, 2009).

- **Un bolus amélioré et plus intelligent**

Des bolus sont effectués à chaque repas sans nécessité de piqûre supplémentaire, ce qui représente un avantage considérable chez l'enfant. Le nombre de bolus est illimité ; ainsi, si une dose insuffisante d'insuline a été injectée, celle-ci peut être rapidement complétée par un bolus supplémentaire.

Des bolus de correction peuvent également être effectués en journée, pour corriger une éventuelle glycémie trop élevée.

- **Organiser la mise sous pompe**

Chez l'enfant, il convient d'évaluer ou non la nécessité de passer sous pompe à insuline externe puisque celle-ci engendre des coûts supplémentaires au système de santé français. En effet, une mise sous pompe doit être anticipée par des multiples consultations médicales avec l'enfant, sa famille et l'équipe soignante.

Les choix de l'indication et du modèle de pompe doivent être réalisés par un pédiatre expérimenté dans le domaine du diabète infantile et exerçant dans le centre initiateur pédiatrique choisi par la famille.

Avant d'organiser la mise sous pompe, il faut vérifier son acceptabilité par l'enfant et ceci s'effectue par le port de la pompe « à vide » pendant quelques jours. L'équipe soignante prévoit également un holter glycémique quelques jours avant l'installation afin d'évaluer l'équilibre glycémique et les besoins en insuline propres à l'enfant (Clavel *et al.*, 2009).

Les professionnels de santé doivent être formés à l'utilisation des différentes pompes disponibles et de leurs consommables. Ils doivent ensuite à leur tour former l'enfant et sa famille en les intégrant notamment dans des programmes d'ETP. Enfin, un suivi approfondi et personnalisé doit être mis en place afin de favoriser la bonne observance du traitement et un contrôle optimal du diabète (Clavel *et al.*, 2009).

- **Indications et contre-indications**

- **Indications communes à l'adulte**

Les indications du traitement par pompe à insuline ont été décrites par la SFD en 1995 puis actualisées en 2009.

Les indications de la pompe à insuline chez l'enfant et l'adolescent sont globalement les mêmes que chez l'adulte, avec notamment :

- Une instabilité glycémique persistante (avec un taux d'HbA1c élevé) malgré une prise en charge optimale et intensifiée associant traitement par multi-injections et éducation thérapeutique du patient :

- Des hypoglycémies répétées : sévères ou modérées mais fréquentes.

Une variabilité glycémique importante, mise en évidence par des critères cliniques et biologiques (hémoglobine glyquée élevée, autosurveillance glycémique hors recommandations).

- Une variabilité des besoins en insuline, avec notamment le phénomène de l'aube (hausse de la glycémie au réveil malgré des valeurs de glycémie correctes au coucher) ; des besoins en insuline très faibles chez le jeune enfant.

- Un équilibre métabolique satisfaisant mais une qualité de vie altérée par le schéma à multiples injections.

- **Indications propres à l'enfant et l'adolescent**

Certaines indications s'appliquent plus spécifiquement à la pédiatrie, avec notamment :

- L'instabilité glycémique du jeune enfant, avec un équilibre métabolique non satisfaisant pour l'âge ;

- La douleur et/ou phobie des injections ;

- L'impossibilité pratique de réaliser les injections ;

- Les hypoglycémies nocturnes et besoins nocturnes en insuline très faibles chez le jeune enfant ;

- Les troubles du comportement alimentaire (en particulier chez l'adolescente) ;

- Le diabète néonatal ou du nourrisson, dès sa découverte la motivation de l'enfant (et de ses parents) est un élément fondamental dans le passage au traitement par pompe à insuline externe. Il faut prendre le temps d'y réfléchir. La balance bénéfique/risque doit être correctement évaluée afin de limiter les risques d'échec thérapeutique.

- **Contre-indications à la mise sous pompe**

Le manque de motivation et d'implication de l'enfant et de sa famille représente la première contre-indication au passage sous pompe à insuline externe.


S'il existe des troubles psychiatriques graves, pouvant rendre le maniement de la pompe compliquée, la mise sous pompe doit être discutée pour permettre de proposer le meilleur schéma d'administration possible. Les avantages et inconvénients doivent être évalués afin de ne pas mettre l'enfant en danger (Clavel *et al.*, 2009).

- **Description d'une pompe à insuline externe**

Les premières pompes à insuline sont apparues dans les années 1980. Elles sont généralement portées à la ceinture et contiennent : 3

- Un réservoir d'analogue rapide de l'insuline placé dans la pompe par une seringue ou cartouche adaptée 3

- Un boîtier (alimenté par pile ou batterie), sur lequel la quantité d'insuline à injecter est programmée (en fonction de la glycémie qui a été préalablement mesurée) (Figure 2.4) 3

- Une ligne d'administration avec un système de tubulure composé d'un cathéter qui se termine par une canule souple placée sous la peau et entourée d'adhésif afin de fixer le système au niveau cutané (Figures 2.4 et 2.5)  3

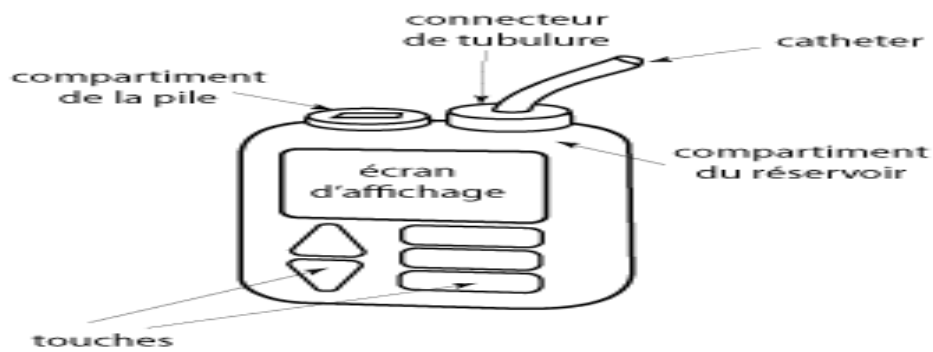



Figure 2.4 Schéma d'une pompe à insuline externe, issu de la Fédération des diabétiques 

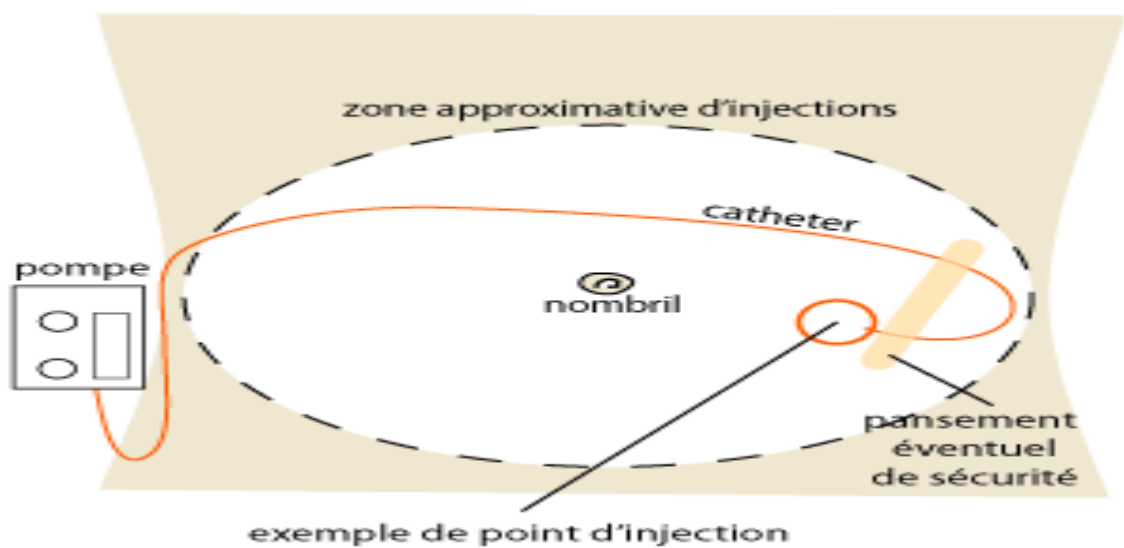





Figure 2.5 Circuit et montage d'une pompe à insuline externe, issu de la Fédération des diabétiques 

La pompe permet de mimer l'activité du pancréas grâce à l'apport continu d'un analogue rapide de l'insuline. Le patient est connecté à sa pompe *via* un cathéter et reçoit une perfusion d'insuline en continu. Cet apport correspond au « débit de base », sur 24 h. Des doses supplémentaires d'insuline rapide sont ensuite administrées au moment des repas, on parle alors de « bolus », dont la dose est calculée selon la quantité de glucides ingérée 

L'objectif de ce système est de se rapprocher le plus possible de la sécrétion physiologique d'insuline. Les pompes fonctionnent ainsi 24 h sur 24, selon la programmation. Il est possible de suspendre leur fonctionnement et les retirer 1 à 2 heures par jour puisque le cathéter est facilement déconnectable 4

- **Les perspectives du pancréas artificiel**

La recherche clinique en diabétologie a pour but ultime le développement du pancréas artificiel. Ce système en boucle fermée, associant pompe à insuline externe, capteurs de glucose interstitiel et algorithmes complexes, permet d'administrer de l'insuline de façon automatisée, selon les valeurs de glycémie mesurées (Figure 2.6). Un système d'alerte permet de détecter les hypoglycémies précoces pour inciter l'enfant et/ou ses parents à accroître leur vigilance lors de situations extrêmes (Tubiana-Rufi *et al.*, 2013).

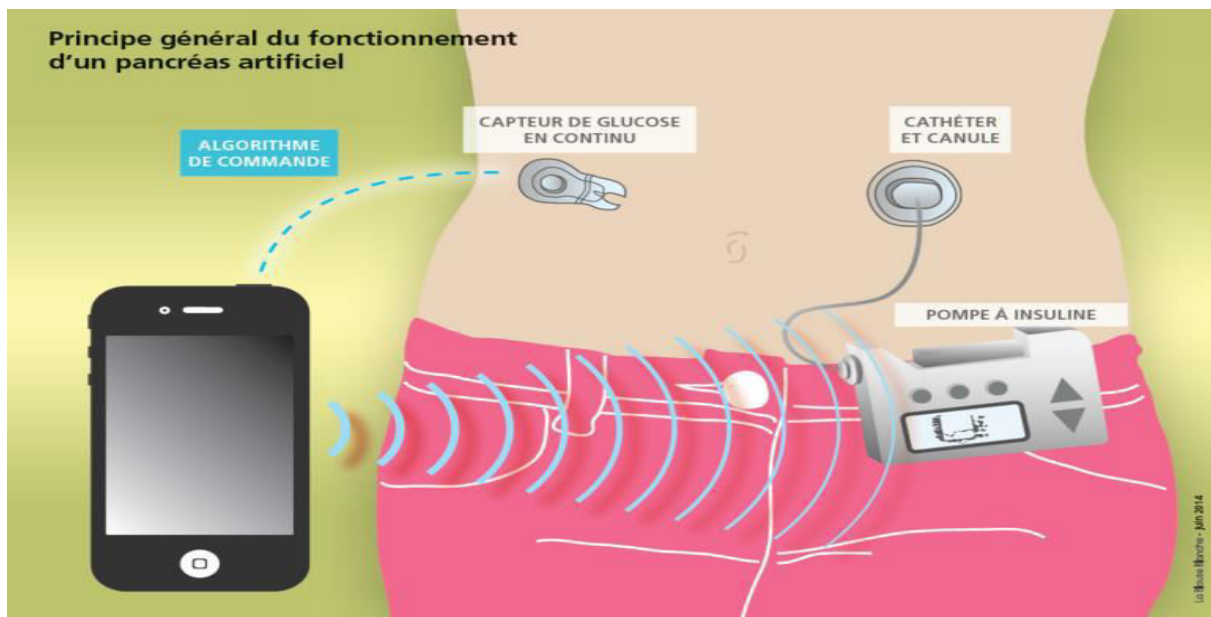


Figure 2.6 Le système de boucle fermée (Tubiana-Rufi *et al.*, 2013)

Il n'existe pas un mais des pancréas artificiels : les modèles de pompes utilisées pouvant être distincts d'un enfant à l'autre (pompe filaire ou pompe patch) et l'intelligence artificielle variable selon le dispositif choisi (algorithmes complexes) (Tubiana-Rufi *et al.*, 2013).

2.2.5 Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle est un élément majeur dans le traitement du diabète chez l'enfant puisqu'à eux seuls, les traitements ne suffisent pas. L'éducation nutritionnelle est donc programmée d'emblée suite au diagnostic de la maladie (Wémeau *et al.*, 2014).

a. L'alimentation

Un accompagnement indispensable à la maladie. Le diabète oblige au contrôle qualitatif et quantitatif de nombreux aliments lors du repas. Il faut éduquer l'enfant et sa famille à une nouvelle façon d'appréhender l'alimentation en tenant compte de nouvelles contraintes relatives à la maladie (Mosser *et al.*, 2001).

La perception hédonique et sociale de l'alimentation doit être conservée afin de modifier de manière judicieuse les habitudes alimentaires ; sans penser à la perte de liberté que la maladie peut engendrer.

Le changement des habitudes alimentaires lors de l'enfance est accompagné d'une dimension familiale tout particulière puisqu'il inclut les parents et la fratrie à la démarche.

L'alimentation fait partie intégrante du traitement du DT 1 et se doit d'être constamment réévaluée. Des apports alimentaires calculés permettent de limiter les variations glycémiques et de favoriser un équilibre nutritionnel optimal. Un suivi approfondi par des spécialistes de la nutrition est conseillé afin de limiter les incidents et de permettre à l'enfant de consommer des aliments qu'il aime, en quantité raisonnable et adaptée (Mosser *et al.*, 2001).

b. Besoins nutritionnels de l'enfant

Les besoins nutritionnels de l'enfant diabétique sont identiques à ceux d'un enfant exempt de pathologie. L'alimentation apporte un équilibre nutritionnel, qui se doit d'être respecté, afin de favoriser une croissance harmonieuse de l'enfant. Elle participe au développement somatique, psychomoteur, social et affectif de chacun et occupe une place majeure dans le quotidien.

Les références nutritionnelles en macronutriments (protéines, lipides, glucides) sont définies par l'Agence Nationale de la sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) dans le rapport « Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles » (Décembre 2016) (Mosser *et al.*, 2001).

Tableau 2.3 Références nutritionnelles en macronutriments (intervalles de référence en % de l'AET pour l'enfant) (Mosser *et al.*, 2001)

Population	Protéines	Lipides	Glucides
0-1 ans	7 à 15%	50 à 55% de 0 à 6 mois puis évolution progressive jusqu'à 45-50% à 1-3 ans	40 à 50%
1-3 ans	6 à 15%	45-50%	
3-5 ans	6 à 16%	Réduire progressivement jusqu'à 35-40% chez l'adulte	Augmenter progressivement jusqu'à 40 à 55% chez l'adolescent
6-9 ans	7 à 17%		
10-13 ans	9 à 19%		
14-17 ans	10 à 20%		

Le tableau 2.3 illustre les besoins en macronutriments de l'enfant en pourcentage de l'apport énergétique total (AET) ; à noter que ces besoins varient selon l'âge (Dal Gobbo *et al.*, 2018).

Chez l'enfant diabétique, des apports alimentaires réguliers sont obligatoires puisqu'ils permettent de limiter les variations glycémiques. Ils doivent être adaptés aux besoins de l'enfant (selon l'âge et le statut pondéral notamment). Il faut également prendre en compte les dépenses énergétiques de l'enfant et s'il pratique ou non une activité physique (Dal Gobbo *et al.*, 2018).

L'arrivée de glucides dans la circulation sanguine entraîne une élévation de la glycémie. Cette élévation peut être symbolisée par un pic, dont l'amplitude est variable selon la teneur en glucides ingérés et/ou les capacités d'absorption physiologique. Cette amplitude est mesurée par l'**index glycémique** (IG) (Dal Gobbo *et al.*, 2018). L'IG exprime le degré d'hyperglycémie induit par un aliment. Il se définit comme étant « l'aire sous la courbe de la glycémie durant 2 h après l'ingestion d'une portion de 50 grammes de

glucides d'un aliment donné ; il s'exprime en pourcentage en comparaison à un aliment de référence » (Dal Gobbo *et al.*, 2018) (Figure 2.7).

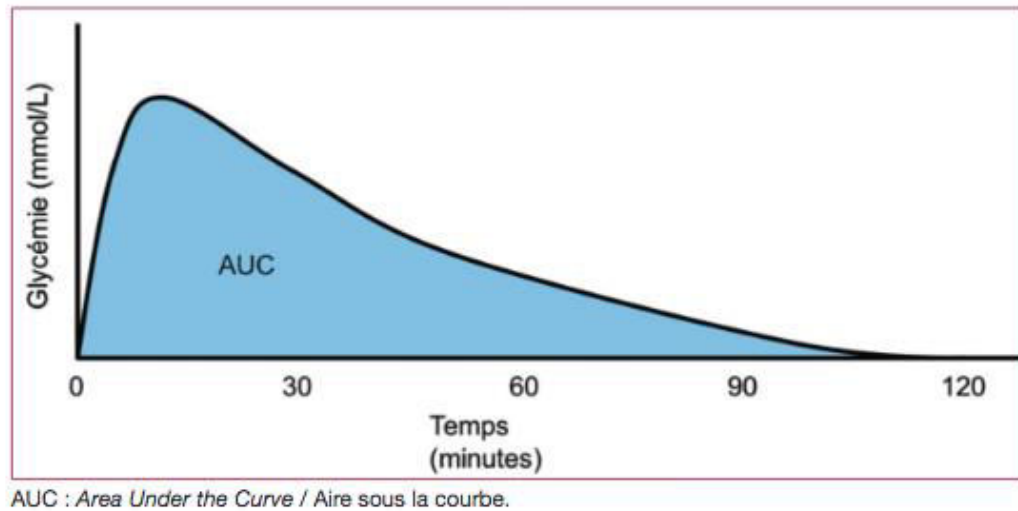


Figure 2.7 Définition de l'index glycémique (Dal Gobbo *et al.*, 2018)

c. Alimentation équilibrée

Le diabète n'est associé à aucun régime alimentaire. Il faut cependant favoriser une alimentation équilibrée et prodiguer des conseils de qualité afin de permettre une croissance harmonieuse de l'enfant. La mise en place de bonnes habitudes alimentaires doit être contrôlée afin de limiter les excursions au-delà des valeurs de glycémie autorisées (Boileau *et al.*, 2005).

Une alimentation équilibrée est souhaitée pour tout enfant mais doit s'adapter au statut physiopathologique de l'enfant, à son appétit et aux habitudes alimentaires et familiales.

Chez l'enfant, une alimentation équilibrée passe par la consommation d'aliments en quantité définie et sans excès (Figure 2.8).



D'après le Programme National Nutrition Santé (PNNS)

Figure 2.8 Alimentation et diabète (Boileau *et al.*, 2005).

2.2.6 L'activité physique

Le diabète oblige à la pratique d'une activité physique ou sportive régulière. Les bienfaits sont nombreux, tant sur le plan physiologique que psychologique. Dès le plus jeune âge, la mobilisation fait partie du quotidien de l'enfant. Avec ou sans diabète, la pratique d'un sport est ressentie comme libératrice et nécessaire au bon fonctionnement du corps (Robertson *et al.*, 2014).

Bien qu'elle puisse être une source de variabilité glycémique, l'activité physique (AP) joue un rôle fondamental dans les développements staturo-pondéral et moteur de l'enfant. L'AP favorise notamment l'épanouissement personnel, elle impacte positivement l'état de santé de la population diabétique en améliorant le conditionnement physique et le bien-être.

Les contraintes liées à la pratique sportive passent par la nécessité d'adapter ses doses d'insuline, son alimentation et son ASG selon le sport pratiqué. C'est avec l'expérience que l'enfant apprend à gérer et moduler son traitement face à une pratique sportive.

Au-delà de ces désavantages, les bénéfices sont plus nombreux puisque l'AP améliore la sensibilité du corps à l'insuline, limite les complications liées à la maladie et renforce le lien social qui peut être établi dans certains sports (Robertson *et al.*, 2014).

a. Recommandations internationales (OMS)

○ **Recommandations applicables à la population pédiatrique**

D'après l'OMS, les recommandations internationales dans la tranche d'âge 5-17 ans sont de 60 minutes par jour d'activité physique aérobie modérée à intense.

Des exercices d'endurance et de renforcement musculaire sont vivement conseillés au moins trois fois par semaine afin de consolider les systèmes musculaires et osseux.

Chez les jeunes, la pratique d'une AP englobe les déplacements quotidiens et la pratique d'un exercice physique régulier ; mais également les jeux et activités récréatives dans un contexte familial, scolaire ou communautaire (Øverby *et al.*, 2009).

○ **Non-respect des recommandations dans la population DT 1**

Ces recommandations sont pourtant difficiles à atteindre chez les jeunes présentant un DT 1. En 2009, une étude norvégienne démontre que parmi un panel d'enfants (âgés de 6 à 10 ans) et d'adolescents (âgés de 11 à 19 ans) interrogés par questionnaire, plus de 50% ne respecte pas les recommandations de l'OMS. Ce non-respect des recommandations s'élève à plus de 70% le week-end. Cette augmentation est notamment liée au temps passé devant la télévision puisque plus de 40% de la population étudiée indique y passer au moins 2 heures par jour (Øverby *et al.*, 2009).

Cette étude montre également une activité moins importante chez les adolescents par rapport aux enfants ; et chez les filles par rapport aux garçons (tableau 2.4 et figure 2.9) (Øverby *et al.*, 2009).

Tableau 2.4 Temps passé (en min/J) à différents niveaux d'activité physique chez les enfants et adolescents diabétiques (Øverby *et al.*, 2009).

Table 1. Time spent in min/d at different levels of physical activity in diabetic children and adolescents [mean (SD)]

	6–10 yr olds			11–19 yr olds		
	Boys (n = 121)	Girls (n = 119)	p Value*	Boys (n = 254)	Girls (n = 229)	p Value*
Levels of physical activity (min/d)						
Moderate†	88 (53)	70 (51)	0.01	57 (49)	47 (42)	0.02
Vigorous‡	0.5 (4)	0.3 (4)	0.78	8 (24)	3 (14)	0.01
Inactivity (min/d)	200 (66)	167 (61)	<0.001	263 (97)	231 (85)	<0.001
TV viewing	105 (44)	102 (46)	0.53	126 (58)	136 (59)	0.05
Using computer	70 (39)	40 (27)	<0.001	105 (71)	59 (50)	<0.001
Reading	25 (16)	26 (16)	0.58	32 (24)	36 (26)	0.11

*Independent sample t-test.

†Moderate activity is defined as activity of 3–6 mets.

‡Vigorous activity is defined as activity of more than 6 mets.

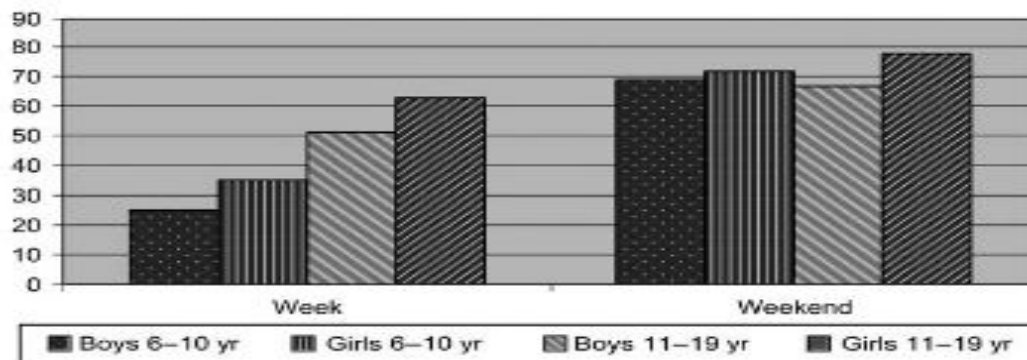


Fig. 1. Percentage of participants who do not fulfil the recommendation of 60 min of physical activity per day at a moderate and vigorous intensity level on weekdays and weekend. Significant difference between the numbers not fulfilling the recommendations on week and weekend were observed for young boys ($p < 0.001$) and girls ($p < 0.001$) and adolescent boys ($p < 0.001$) and girls ($p < 0.001$) (Pearson chi-squared test).

Figure 2.9 Pourcentage de participants ne respectant pas les recommandations (en semaine et le weekend, selon la tranche d'âge) (Øverby *et al.*, 2009).

○ **Prévention et sensibilisation des populations**

Face au non-respect de ces recommandations, des études ont été menées afin de déterminer les obstacles à la pratique d'une AP chez les enfants et adolescents atteints de DT 1. Parmi les freins étudiés, la perte de maîtrise du diabète et la peur de l'hypoglycémie sont majoritaires. Dans une moindre mesure, le manque de soutien parental soulève le besoin, dès le jeune âge, d'encouragement familial.

Le discours des professionnels de santé est fondamental pour améliorer la pratique d'une AP régulière. Ce message de prévention doit être massivement véhiculé dans la population pédiatrique afin de sensibiliser l'enfant et sa famille à l'importance d'une pratique régulière (Jabbour *et al.*, 2016).

b. Effets bénéfiques de l'activité physique chez l'enfant

L'activité physique fait partie intégrante du traitement du diabète de l'enfant. Elle influence la prise en charge de la maladie et donne à l'enfant l'occasion de tester ses limites en se sentant « comme les autres » (Jabbour *et al.*, 2016).

o Bien-être physique et psychique de l'activité physique

Se dépenser permet à l'enfant de se sentir bien physiquement et mentalement. Le sport aide à se maintenir en forme, à muscler le corps et à lutter contre le surpoids. Il est également associé à une diminution des facteurs de risques cardio-vasculaires.

D'après l'OMS, la pratique d'une AP adaptée et conforme aux recommandations permet aux jeunes :

- De développer leur appareil locomoteur (os, muscles, articulations) ;
- De développer leur appareil circulatoire (coeur et poumons) ;
- De développer une conscience neuromusculaire (mouvements contrôlés et de garder un poids adapté ; et d'éviter notamment les maladies de surcharges pondérales dont l'obésité).

Le sport est également un moment convivial de partage avec d'autres enfants du même âge pratiquant la même activité de loisir.

De nombreuses études s'intéressent aux effets bénéfiques de l'AP chez l'enfant et l'adolescent DT 1: l'AP améliore la qualité de vie, les capacités d'endurance, la composition corporelle, le profil lipidique, la sensibilité des tissus à l'insuline ; et le contrôle glycémique, dans une moindre mesure (Øverby *et al.*, 2009).

○ **Sensibilité à l'insuline**

La pratique d'une AP chez le jeune diabétique améliore la sensibilité de l'organisme à l'insuline. En association à une insulinothérapie adaptée et des apports alimentaires contrôlés, cette triade contribue à améliorer l'équilibre métabolique global (De Kerdanet *et al.*, 2019).

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline est responsable de nombreux mécanismes sous-jacents :

- Une augmentation de la masse maigre avec notamment une consommation de glucose par le muscle squelettique ;
- Une diminution de la masse grasse avec notamment une consommation d'acides gras libres ; qui contribue à limiter le phénomène d'insulino-résistance ;
- Des modifications structurelles et fonctionnelles du muscle squelettique à l'origine d'une meilleure vascularisation du muscle et d'une augmentation du nombre de transporteurs de glucose (principalement GLUT-4) (De Kerdanet *et al.*, 2019).

○ **Variabilité glycémique**

L'AP est responsable de variations glycémiques. Le traitement (dose d'insuline, quantité de glucides ingérés) doit donc être adapté avant, pendant et après l'activité (De Kerdanet *et al.*, 2019).

c. **Sport et hypoglycémie**

L'exercice physique tend généralement à faire baisser la glycémie pendant l'activité et/ou quelques heures après. Chez un diabétique, l'insuline est exogène et ne s'adapte donc pas physiologiquement à l'effort. Lors de l'exercice, le muscle consomme énormément de glucose et le foie n'est pas capable à lui seul de suppléer ce manque (De Kerdanet *et al.*, 2019).

○ **Hypoglycémie pendant l'effort**

Si la dose d'insuline injectée est importante, le foie n'est pas capable de libérer assez de glucose pour compenser la baisse de glycémie circulante (liée à la captation de glucose par le muscle) (De Kerdanet *et al.*, 2019).

Parfois, l'apport insulinique est adapté mais l'injection est effectuée au niveau d'un membre sollicité lors de l'effort ; ce qui augmente sa résorption et donc son effet. Il est donc vivement conseillé de ne pas injecter de l'insuline près d'une zone qui sera sollicitée lors de l'effort (De Kerdanet *et al.*, 2019).

○ **Hypoglycémie après l'effort**

Une hypoglycémie retardée peut survenir quelques heures après l'exercice. Elle est liée à une déplétion des réserves hépatiques de glucose ; mais également à la captation de glucose sanguin par le muscle qui cherche à reconstituer ses réserves en glycogène après l'effort. L'augmentation de la sensibilité des récepteurs à l'insuline peut en effet persister jusqu'à 24h après l'effort (De Kerdanet *et al.*, 2019).

○ **Sport et hyperglycémie**

L'hyperglycémie est souvent liée à une insulinémie trop faible : le foie libère alors plus de glucose que le muscle n'en consomme (De Kerdanet *et al.*, 2019).

Plus rarement, la pratique d'une activité physique peut entraîner une hyperglycémie. Cette hausse est généralement transitoire et provoquée par une poussée d'adrénaline suite à un phénomène stressant (compétition, pratique d'un sport en équipe).

En revanche, si l'hyperglycémie est élevée (supérieure à 2,5 g/L) et associée à une cétose (cétonémie élevée et/ou cétonurie positive), l'exercice physique doit être immédiatement interrompu et ne compense en aucun cas l'apport d'insuline (Le Rhun *et al.*, 2013).

d. Amélioration du contrôle glycémique

- **Contrôler sa glycémie**

Un contrôle de la glycémie doit être effectué avant, pendant et après la pratique d'une AP. Les valeurs de glycémie mesurées doivent ensuite être notées dans un carnet adapté afin de pouvoir évaluer à *posteriori* les retentissements de tel ou tel sport sur la glycémie (Le Rhun *et al.*, 2013).

- **Moduler sa consommation de glucides**

Si l'exercice physique est réalisé à distance d'une injection d'insuline, il est possible de proposer à l'enfant un repas ou une collation avant sa pratique (De Kerdanet *et al.*, 2019).

Il est également possible de prendre une collation pendant l'effort (en privilégiant des aliments à index glycémique élevé) afin de limiter l'apparition d'une hypoglycémie pendant celui-ci. Enfin, si le prochain repas est éloigné par rapport à la fin de la séance, l'enfant peut se resucrer afin de tenir jusqu'à la prochaine ingestion de glucides (De Kerdanet *et al.*, 2019).

- **Moduler son injection d'insuline**

Si l'activité débute rapidement après la prise d'un repas, il est possible de moduler la dose d'insuline. Si l'enfant bénéficie d'un schéma à injections multiples, le bolus d'insuline rapide programmé avant l'effort peut être revu à la baisse pour éviter des concentrations actives d'insuline trop élevées lors de l'effort. Si l'enfant est équipé d'une pompe à insuline externe, il suffit simplement de suspendre temporairement le débit basal (De Kerdanet *et al.*, 2019).

- **Sports à risques**

Chaque enfant doit être libre de pratiquer l'AP dont il a envie. Pour autant, certains sports sont déconseillés chez l'enfant diabétique puisque potentiellement dangereux et incompatibles avec la maladie (De Kerdanet *et al.*, 2019).

La pratique de sports à risques (tels que le deltaplane, le parapente, le parachutisme, l'alpinisme en montagne, la voile en solitaire ou des sports mécaniques type moto/auto) est déconseillée au vu du risque hypoglycémique (Le Rhun *et al.*, 2013).

○ Sport à l'école

Les bienfaits de l'activité physique chez un enfant diabétique sont nombreux. Les séances d'EPS (éducation physique et sportive) organisées par l'Education nationale doivent encourager l'enfant à la pratique d'une AP régulière (Le Rhun *et al.*, 2013).

L'EPS fait partie intégrante des programmes scolaires : un enfant ne peut être exclu de cette matière parce qu'il présente un diabète. Le diabète ne doit donc pas être considéré comme un motif de dispense mais au contraire, comme une chance pour l'enfant de se dépenser et de partager des moments agréables avec ses camarades de classe (Le Rhun *et al.*, 2013).

Chapitre 3. Méthodes

3.1 Objectif

Le but de la présente étude consiste à réaliser une revue systématique sur les publications examinant la relation entre la prise en charge du diabète de type 1 et ses facteurs de risques chez les enfants et les adolescents.

3.2 Méthodologie de recherche

Les recherches étaient effectuées à l'aide de la base de données électronique « PubMed ».

Les combinaisons de termes de recherche utilisés contenant un ou plusieurs des mots-clés : ("Managment" AND "Type 1 Diabetes" AND "Children" AND "Adolescent" AND "Review"). Cependant, plusieurs filtres ont été appliqués : "*Free full text*" ; « texte intégral gratuit », "*Review*" ; revue, "*Systematic Review*" ; revue systématique, "*Humans*" ; espèce humaine, "*English*", "*French*" ; langue anglais ou français, "*Age*" ; enfant (naissance-18 ans), nourrisson (naissance-23 mois), enfant d'âge préscolaire (2-5 ans), enfant (6-12 ans), adolescent (13-18 ans), "*Period*" ; de 2001 à 2021.

3.3 Sélection des études

Nous avons effectué une sélection des recherches comprenant un certain nombre de critères. Les critères d'exclusion comprennent des études expérimentales (sur les animaux), documents autres que les articles scientifiques, articles publiés avant 2001, articles rédigés en autres langues que l'anglais et le français, les articles hors sujet de recherche ou hors tranche d'âge (selon les mots clés).

Les critères d'inclusion s'appuient sur les études de revue ou les revues systématiques publiées sur la prise en charge du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents. Ainsi que les articles examinant les facteurs de risque de diabète de type 1 chez cette tranche d'âge.

3.4 Extraction de données

Nous avons procédé ainsi à une sélection des titres et des résumés des articles qui ont ensuite été examinés, afin de permettre l'identification des études éligibles.

La figure 3.1, montre un organigramme (diagramme des flux), qui décrit et clarifier le processus et les différentes étapes menant à la sélection des études incluses dans notre revue systématique. Cette dernière a été menée selon le modèle PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

L'éligibilité des articles a été évaluée et les données ont été extraites indépendamment par (B.K) (B.A). Les données extraites de chaque article récupéré étaient les suivantes : nom du premier auteur, année de publication (ex : Giorgia Tascini *et al.* ; 2018), durée de suivi, taille d'échantillons, âge, mots clés, résultats, recommandations.

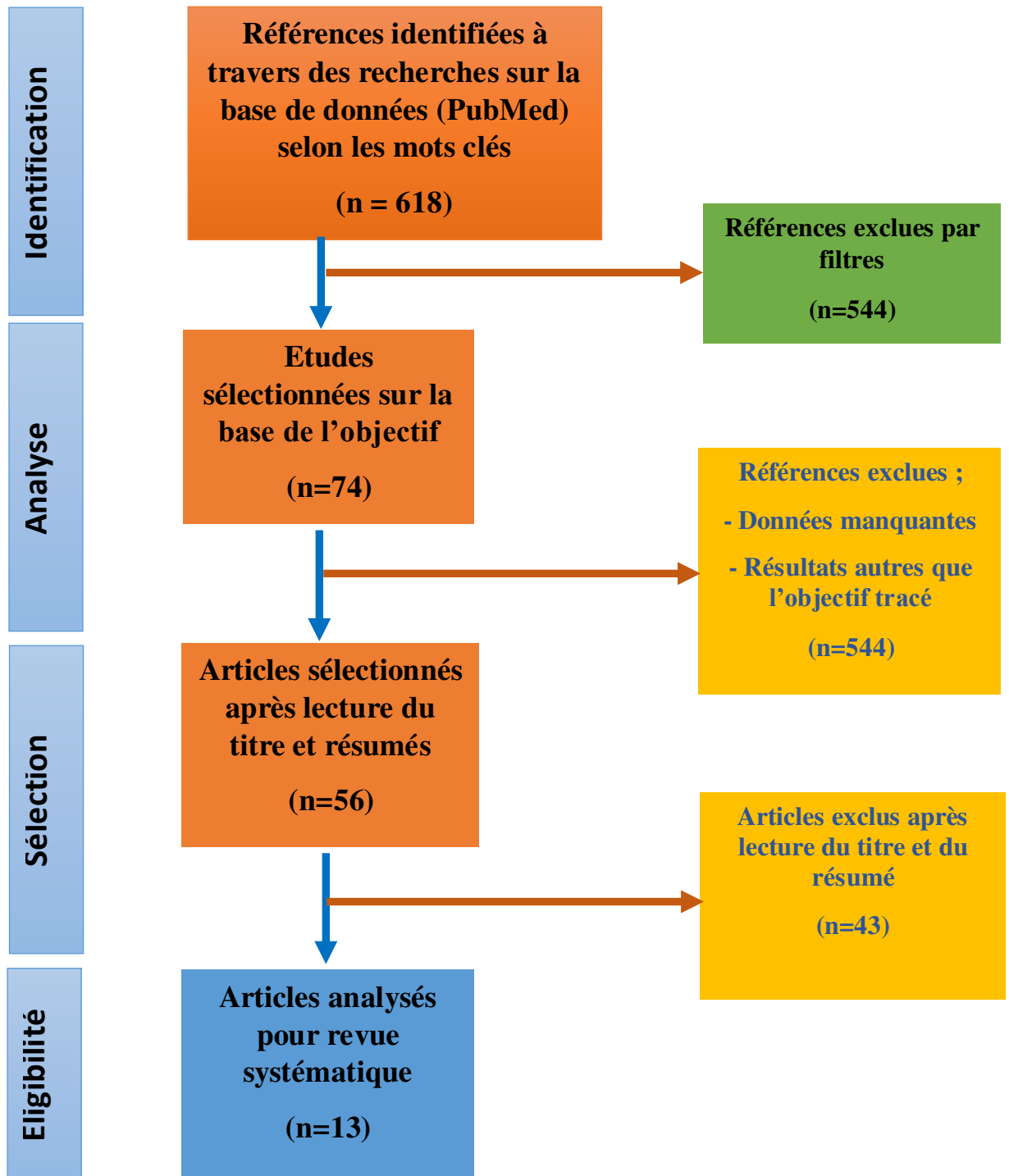


Figure 3.1 Diagramme en flux des articles traités

Résultats

Tableau 4.1 Un récapitulatif des résultats d'études et articles sélectionnés

N °	Auteurs	Année	Taille d'échantillon	Durée	Age	Mots clés	Résultats	Recommandations
1	Tascini <i>et al.</i> ,	2018	28 cas	4 ans	14 ans	l'hémoglobine glycosylée glucidique; hypoglycémie; insuline; diabète de type 1 ; adolescent	<ul style="list-style-type: none"> • La quantification des glucides est basée sur la connaissance des aliments contenant des glucides et de leur effet sur la glycémie. • La dose d'insuline bolus nécessaire est obtenue à partir de la quantité totale de glucides consommé à chaque repas et du rapport insuline/glucose. 	Chez les enfants et les adolescents, atteints de DT1, le contrôle contenu peut avoir un effet positif sur le contrôle métabolique, la réduction des évènements hypoglycémiques et l'amélioration de la qualité de vie.
2	Ziegler & Neu	2018	22 9 nouveaux cas 100 000 personnes	//	15 ans	Traitement, diabète type 1 ; adolescent ; insuline ; enfant	<ul style="list-style-type: none"> • La Polydipsie • Risque d'acidocétose 21,1 %. • Insulinothérapie ; soit par injection sous cutanée soit par une pompe à insuline (HbA1c <7,5%) • Age • Le développement psychosocial. 	Le traitement standard consiste en une thérapie conventionnelle intensifié avec une insuline basale et doit couvrir les heures de repas et corriger les valeurs de glucose avec un programme personnalisé pour chaque enfant ou adolescent.

3	do Nascimento Andrade & de Aragão Dantas Alves	2018	//	//	11, 13,15 ans	Adolescent diabète type 1; enfant.	<ul style="list-style-type: none"> • Le diabète de type 1 est un facteur limitant de socialisation comme l'école. • Le diabète de type 1 est un facteur limitant dur plan physique, psychologique et sexuel. 	L'intimidation chez les personnes atteints de DT1 est une plus grande victimisation aux enfants et adolescents.
4	Santi <i>et al.</i> ,	2019	206 cas	3 ans	15 ans	diabète sucré; GH; IGF-1; croissance linéaire; diabète de type 1 ; adolescents	<ul style="list-style-type: none"> • Les thérapies modernes basées sur le MDI ou le CSII avec de nouveaux analogues d'insulines assurent une supplémentation physiologique plus importante que les thérapies classiques. • Les anomalies de l'axe GH/IGF-1 sont toujours détectables en raison d'une hypo-insulinisation hépatique persistante. 	Les pompes à insuline qui ont un capteur allongé peuvent être introduites dans le traitement de routine des patients DT1 dans le but d'améliorer le contrôle métabolique.
5	Knox <i>et al.</i> ,	2019	30 études	//	2, 15 ans	Diabète sucré de type 1 ; technologie ; enfants ; adolescents	<ul style="list-style-type: none"> • Sur 30 études, la majorité a mesuré l'auto-surveillance de la glycémie • Les résultats les plus positifs ont été associés aux interventions de santé basées sur la technologie 	Il n'est pas possible de déterminer l'impact des interventions technologiques sur l'administration d'insuline, les habitudes alimentaires et le

							ciblant les SMBG avec quelques avantages trouvés pour l'autogestion clinique ou psychologique du diabète.	comportement d'activité.
6	Rechenberg <i>et al.</i> ,	2017	20 cas	//	14, 15 ans	Symptômes d'anxiété; Problèmes de santé mentale; Diabète de type 1 ; adolescent	<ul style="list-style-type: none"> • Les symptômes d'anxiété étaient réponsus chez les adolescents atteints du DT1, associés à des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) plus élevés, une autogestion plus faible et un comportements d'adaptations. • Les filles courraient un risque plus élevé de symptômes d'anxiété que les garçons. 	Les symptômes d'anxiété chez les adolescents atteints du DT1 ont des effets néfastes sur la santé, les résultats, y compris : <ul style="list-style-type: none"> - l'autogestion - la qualité de vie et le taux d'HbA1c.
7	Hanas <i>et al.</i> ,	2011	//	//	//	enfants ; insuline ;stylo à insuline ; diabète de type 1	<ul style="list-style-type: none"> • Les stylos à insuline sont bien établis comme dispositif d'administration chez les enfants et les adolescents atteints de diabète et offrent des améliorations en termes d'observance. • L'expérience clinique tirée de l'utilisation des pompes à insuline a montré des 	Les auteurs prévoient que le développement d'une fonction de mémoire similaire dans les stylos à insuline devrait contribuer à améliorer la gestion à long terme du diabète à l'avenir.

							avantages dans la capacité à télécharger les détails de toutes les doses administrés au cours du mois précédent ou plus.	
8	Minges <i>et al.</i> ,	2013	//	1 ans	//	Diabète type 1	<ul style="list-style-type: none"> • L'activité physique et le mode de vie jouent un rôle important dans la prévention et la gestion du poids excessif. • Dans 7 études, la prévalence du surpoids variait de 12,5 % à 33,3%. 	Les interventions (activité physique et mode de vie) ont indiqué une perte de poids modeste avec un meilleur contrôle glycémique pour les enfants et les adolescents atteints de DT1.
9	Charalampopoulos <i>et al.</i> ,	2017	282 nouveau cas	Chaque année	Moins de 14 ans	Enfants ; Diabète de Type 1 ; Psycho-éducatifs	<ul style="list-style-type: none"> • Dix essais éligibles de trois interventions éducatives et sept interventions psycho-éducatives ont été identifiés. • La méta-analyse de neuf de ces essais (N=1838) a montré une réduction non significative d'HbA1c (-0,06) chez les adolescents. • Les interventions psycho-éducatives visant à accroître l'auto-efficacité des enfants ont eu un effet bénéfique (0.50). 	<p>Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation d'un programme psycho-éducatif avec DT1.</p> <p>Les essais futures pourraient envisager la participation active de spécialistes en psychologie à la prestation d'interventions psychologiquement informées et à la mise en œuvre d'interventions psycho-éducatives plutôt au cours de la maladie.</p>

10	Whittemore <i>et al.</i> ,	2012	9 études	/	4.4 à 14.4 ans	Expérience psychologique ; parents ; enfants ; diabète de type 1	La détresse psychologique des parents a des effets négatifs sur la gestion du diabète.	Le dépistage de la détresse psychologique chez les parents d'enfants atteints DT1 est indiqué et des interventions préventives sont nécessaires.
11	Edwards <i>et al.</i> ,	2014	13000 nouveaux cas	20 future années	4 à 11 ans	Systematic review; Diabetes Type 1; Children; Adolescent.	<ul style="list-style-type: none"> • Les axes d'étude correspondent aux recommandations scolaires sur le diabète. • Les études d'intervention ont été limitées à des contextes spécifiques présentant un risque de biais élevé. 	La gestion du diabète à l'école est à améliorer en mettant pleinement en œuvre des recommandations ciblées.
12	Katz <i>et al.</i> ,	2015				Diabète type 1	<ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs de risques traditionnels de la maladie cardiovasculaire y compris la dyslipidémie le surpoids/obésité l'hypertension et le tabagisme contribuent à l'augmentation du risque chez les patients atteints du DT1. • L'obtention d'un contrôle glycémique optimal continue d'être une 	Il est important de traiter les facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que le contrôle glycémique chez tous les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints du DT1 en accordant une attention particulière à ceux des groupes raciaux et ethniques minoritaires.

							problématique majeure pour la majorité des patients atteints de DT1.	
13	Garg <i>et al.</i> ,	2010	26 études			Insuline glargine ; diabète de type 1 ; enfants et adolescents	<ul style="list-style-type: none"> • L'insuline Glargine fournit une administration d'insuline constante jusqu'à 24h, ce qui permet un dosage une fois par jour et qui assure un contrôle glycémique au moins comparable à insuline NPH (une fois par jour). • L'hypoglycémie est établit comme l'un des principaux facteurs limitants dans la réalisation du contrôle glycémique. 	<p>Les schémas d'insuline basal-bolus ou CSII doivent être considérés comme un traitement de choix pour le diabète type 1.</p> <p>L'utilisation d'analogues d'insuline à action longue et courte offre des avantages cliniques significatifs.</p> <p>Les objectifs glycémiques sont de réduire le fardeau considérable des complications associées à un mauvais contrôle chez les patients atteints de DT1.</p>

Discussion

L'ensemble des études sélectionnées pour le présent travail signale la nécessité de la prise en charge du diabète type 1 et ses facteurs de risque chez les enfants et les adolescents.

Les conclusions de Tascini *et al.* (2018), chez les enfants âgés de 14 ans, suggèrent que le comptage des glucides peut avoir des effets positifs sur le contrôle métabolique et la réduction de la concentration d'hémoglobine glycosylée (HbA1c), de même, le comptage des glucides peut réduire la fréquence des hypoglycémies. Toutefois, avec le comptage des glucides, la flexibilité des repas et des collations permet aux enfants et adolescents de mieux gérer leur diabète type 1 efficacement dans leur propre style de vie. Un calculateur de bolus peut avoir des effets bénéfiques possibles dans l'amélioration de la glycémie après le repas avec un pourcentage plus élevé de valeur dans la cible, en outre le comptage des glucides pourrait être intégré au comptage des graisses et des protéines pour calculer plus précisément l'insuline en bol.

La polydipsie, la polyurie et la perte de poids sont les symptômes caractéristiques du diabète sucré. L'intensité de la maladie diabétique (diabète de type 1) détermine le besoin de stabilisation immédiate en raison du risque de décompensation métabolique rapide (risque d'acidocétose est de 21,1 %). Les objectifs du traitement par l'insulinothérapie (injection sous-cutanée/par une pompe) sont la quasi-normalisation du métabolisme du glucose (HbA1c <7,5%), la prévention des complications aiguës et la réduction des séquelles spécifiques du diabète, la participation sans restriction à des activités quotidiennes adaptées à l'âge et le développement psychosocial. Les enfants et les adolescents atteints de diabète type 1 ont besoin d'un traitement individualisé avec des ajustements et des soins holistiques afin que ces objectifs puissent être atteints efficacement (Ziegler *et al.*, 2018).

La corrélation entre les différents types de schémas insuliniques et la croissance linéaire a été étudiée par des nombreux auteurs. Dans leur étude récente sur 160 enfants atteints de diabète de type 1, Parthasarathy *et al.* (2016), ont rapporté que les patients sous traitement basal-bolus avaient un meilleur contrôle métabolique et une vitesse de croissance plus élevée que le groupe sous insuline fractionnée (HbA1c ; $8,4 \pm 1,7$ % vs.

9,0±1,8 %, avec une vitesse de croissance de 0,5 à 1,6 vs. 0,3 à 1,4, respectivement). Ekstrom *et al.*,(2007), a démontré que le début du traitement à l'insuline Glargine dans un petit groupe de 12 adolescents a conduit à une diminution de la sécrétion nocturne d'IGFBP-1, une augmentation taux d'IGF1 et une amélioration de l'HbA1c par rapport à l'insuline neutre protamine Hagedorn (NPH). Ces résultats pourraient être dus à l'action prolongée de la Glargine par rapport à l'insuline NPH et à l'augmentation conséquente de l'insulinisation hépatique. Cependant, Cherubini *et al.*,(2016) dans une étude croisée randomisée portant sur 15 enfants prépubères n'ont pas trouvé de différences significatives dans l'axe GH-IGF-1 avec l'utilisation de l'insuline Glargine ou Détenir, et ils ont constaté une augmentation du poids et un gain de taille chez les enfants traités par insuline Détemir (Santi *et al.*,2019).

Il existe des hypothèses qui tentent d'expliquer pourquoi les enfants souffrant de maladies chroniques comme le diabète de type 1 sont probablement victimes d'intimidation. Do Nascimento *et al.*, (2018) considèrent que les enfants atteints de DT1 peuvent être plus à risque que leurs homologues en bonne santé d'être intimidés en raison du comportement de vie évident associé à la prise en charge de la maladie, par exemple ; « surveillance de la glycémie » et « injections multiples d'insuline », qui peuvent être stigmatisantes et font de ces patients des victimes potentielles d'intimidation. En ce qui concerne le type de harcèlement social, les adolescents ont déclaré que la victimisation par exclusion était le type d'agression régulièrement subie. En raison de leur statut, les jeunes peuvent être moins impliqués dans des activités sociales ce qui les expose à un plus grand risque d'intimidation.

Whittemore *et al.*, (2012) affirment que leur examen suggère qu'un nombre important de parents éprouvent des problèmes psychologiques profonds, y compris une augmentation du stress et des symptômes d'anxiété, de dépression et de TSPT qui ont des implications pour les parents, les enfants et les familles. Cet examen donne un aperçu de l'étendue de la détresse psychologique et les facteurs identifiés par les parents d'enfants atteints de TD1 aussi stressant. Par conséquent, il est important que les prestataires envisagent d'évaluer les parents sources de stress, de symptômes de dépression et d'anxiété pour améliorer la prise en charge du diabète chez leurs enfants.

En ce qui concerne la place primordiale de l'activité physique et la sédentarité dans la prise en charge des jeunes atteints de DT1, il est clair que des recherches

supplémentaires sont nécessaires pour aborder le rôle de l'ensemble « spectre d'activité » y compris l'activité physique, le comportement sédentaire et le sommeil chez les jeunes atteints de DT1 qui sont en surpoids ou obèses, par exemple, bien que l'on sache que la peur de l'hypoglycémie est un obstacle courant à la participation à une activité physique (Brazeau *et al.*, 2008).

Selon Di Battista *et al.* (2009) et Nordfeldt & Ludvigsson (2005), les conséquences de la maladie diabétique (DT1) peuvent être aggravées pour les jeunes qui sont en surpoids ou obèses et qui ont déjà une attitude moins positive envers activité. De plus, les jeunes atteints de DT1 peuvent être prédisposés à une prise de poids excessive en raison de la supplémentation en glucides avant, pendant et après l'engagement avec des activités physiques afin d'éviter un évènement hypoglycémique. Comprendre le rôle des comportements sédentaires et réduire l'écran temps en particulier peut être une voie d'intervention qui conduit à dépenser des calories sans compromettre la variabilité des taux de glucose sanguin (Katz *et al.*, 2015).

Conclusion

La prise en charge d'un enfant diabétique est longue, complexe et passe par de multiples étapes. Elle se fonde sur cinq grands piliers indispensables, à savoir : la mise en place d'une insulinothérapie intensifiée, une auto surveillance glycémique (ASG) régulière, une alimentation adaptée, la pratique d'une activité physique régulière et enfin l'intégration dans une démarche d'éducation thérapeutique du patient. Chacune de ces étapes nécessite l'implication de la famille et d'un professionnel de santé formés.

Le diabète de type 1 est une maladie invisible et méconnue du grand public. C'est pourquoi, il est primordial de communiquer pour sortir de l'inconnu et lutter contre la peur qui réside autour de cette maladie. Grandir avec un diabète n'est pas une chose simple. Il faut garder à l'esprit qu'un enfant diabétique est avant tout un enfant avec des besoins et des envies.

Depuis la découverte de l'insuline en 1921 jusqu'à aujourd'hui, les progrès en matière de diabétologie sont fulgurants. Ces dernières années ont été riches en évolution avec notamment la perspective d'une boucle fermée. L'objectif ultime est l'apport de nouvelles cellules bêta pancréatiques, mais réussira-t-on un jour à bloquer les mécanismes de l'auto-immunité ?

A l'heure actuelle, il n'est pas possible de recréer physiologiquement de l'insuline sans cellules bêta fonctionnelles. Pour autant, de nombreuses recherches s'attèlent à la possibilité de reprogrammer certaines cellules de son propre corps, notamment dermiques, en cellules bêta. Des études aux Etats-Unis ont envisagé la possibilité de transformer des cellules GABA en cellules bêta mais les résultats publiés sont douteux puisque la molécule GABA a une durée de vie trop courte. D'autres études sont en cours en Chine et au Danemark.

La recherche scientifique se poursuit et permet d'entrevoir des possibilités de guérison par les thérapies cellulaires et immunologiques. Rechercher permet de comprendre et la compréhension est un premier pas vers la guérison. En attendant, il faut soulager les patients du fardeau quotidien qui est la maladie à travers une prise en charge minutieuse et étudiée impliquant l'ensemble des intervenant y compris d'enfant lui-même, son entourage proche et tous les participants à cette démarche thérapeutique.

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Barat P. Épidémiologie du diabète de type 1 de l'enfant. Soins PédiatriePuériculture 2016; 37: 10–12
- 2-Wémeau J-L, Vialettes B, Schlienger J-L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson, 2014.
- 3-Schwitzgebel V, Dirlewanger M, Klee P. La prise en charge du jeune diabétique type 1. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum; 17. Epub ahead of print 15 November 2017. DOI: 10.4414/fms.2017.03097.
- 4-Barat P, Lévy-Marchal C. Épidémiologie des diabètes sucrés chez l'enfant. Arch Pédiatrie 2013; 20: S110–S116
- 5-Piffaretti C. Incidence of type 1 diabetes in children in 2013-2015 in France based on the national health insurance database/regional variations. 2017; 8
- 6-Bouhours-Nouet N, Coutant R. Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. EMC - Pédiatrie - Mal Infect 2011; 6: 1–20.
- 7-Dubois-Laforgue D. Virus coxsackie et diabète de type 1 : un pas supplémentaire.... Médecine Mal Métaboliques 2015; 9: 46–47.
- 8-Schlienger J-L, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. Médecine Mal Métaboliques 2010; 4: 558–562.
- 9-Beltrand J, Godot C, Robert J-J. Les spécificités du diabète, de son traitement et de l'approche éducative chez l'enfant et l'adolescent. Médecine Mal Métaboliques 2015; 9: 649–654
- 10-Clavel S, Guerci B, Hanaire H, et al. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? Médecine Mal Métaboliques 2009; 3: 219– 227.
- 11-Dubois-Laforgue D. Virus coxsackie et diabète de type 1 : un pas supplémentaire.... Médecine Mal Métaboliques 2015; 9: 46–47.
- 12-Mallone R. Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta. 2017; 6.

- 13-Lehuen A, Diana J, Simoni Y, et al. Rôle des cellules immunitaires innées dans le diabète de type 1. *Diabetes Metab* 2014; 40: A116.
- 14-Beltrand J, Robert J-J. L'insulinothérapie en pédiatrie. *Arch Pédiatrie* 2013; 20: S131–S135.
- 15-Wherrett DK, Ho J, Huot C, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes* 2018; 42: S234–S246
- 16-Limat Samuel Calop Jean, Fernandez Christine AG. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4ème édition. Elsevier Masson, 2012.
- 17-Nguyen S, Bourouina R. *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Lamarre 2015
- 18-Etienne Larger. Diabète de type 1. *Juin 2018*; Volume 68.
- 19-Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4931–4937.
- 20-Beltrand J, Robert J-J. L'insulinothérapie en pédiatrie. *Arch Pédiatrie* 2013; 20: S131–S135.
- 21-Boileau P, Merle B, Bougnères P-F. Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. *EMC - Pédiatrie* 2005; 2: 163–178.
- 22-Nguyen S, Bourouina R. *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Lamarre. 2012
- 23-Beltrand J, Godot C, Robert J-J. Les spécificités du diabète, de son traitement et de l'approche éducative chez l'enfant et l'adolescent. *Médecine Mal Métaboliques* 2015; 9: 649–654.
- 24-Schlienger J-L, Blicklé J-F. Les 20 ans qui suivirent la découverte de l'insuline. *Médecine Mal Métaboliques* 2014; 8: 662–668.
- 25-Limat Samuel Calop Jean, Fernandez Christine AG. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4ème édition. Elsevier Masson, 2012.
- 26-Beltrand J, Robert J-J. L'insulinothérapie en pédiatrie. *Arch Pédiatrie* 2013; 20: S131–S135.

27-Schwitzgebel V, Dirlewanger M, Klee P. La prise en charge du jeune diabétique type 1. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum*; 17. Epub ahead of print 15 November 2017. DOI: 10.4414/fms.2017.03097.

28-Beltrand J, Polak M. Traitement du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. 2019; 10.


29-Etienne Larger. Diabète de type 1. *Juin 2018*; Volume 68


30-Limat Samuel Calop Jean, Fernandez Christine AG. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4ème édition. Elsevier Masson, 2012.

31-Beltrand J, Polak M. Traitement du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. 2019; 10.

32-Dumontet F, Mochon S. L'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle chez l'enfant. *Soins* 2012; 57: 19–24.


33-Schlienger J-L, Blicklé J-F. Les 20 ans qui suivirent la découverte de l'insuline. *Médecine Mal Métaboliques* 2014; 8: 662–668.


1 Bon Usage des insulines et de leurs stylos - Le stylo à insuline, http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/1_stylo_.html (accessed 31 January 2020).

2 L'injection d'insuline. *Ajd*, <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/linjection-dinsuline/> (accessed 16 October 2019).

34-Clavel S, Guerci B, Hanaire H, et al. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? *Médecine Mal Métaboliques* 2009; 3: 219–227.

35-Clavel S. Le traitement par pompe à insuline externe. 2010; 6.

3 Le fonctionnement de la pompe à insuline. *La pompe à insuline, parlons-en !*, <https://pompeainsuline.federationdesdiabetiques.org/comment-ca-marche/fonctionnement-pai/> (accessed 24 January 2020).

4Rennes CHU de. Le traitement par pompe à insuline. *Site Internet du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes*, <https://www.chu-rennes.fr/la-diabetologie/le-traitement-par-pompe-a-insuline-577.html> (accessed 5 August 2019).

- 36-Tubiana-Rufi N. Les technologies au service de l'enfant atteint de diabète de type 1. *Arch Pédiatrie* 2013; 20: S127–S130.
- 37-Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, et al. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 203–223.
- 38-Øverby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, et al. Physical activity and overweight in children and adolescents using intensified insulin treatment. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 135–141.
- 39-Jabbour G, Henderson M, Mathieu M-E. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* 2016; 40: 170–172.
- 40-M. de Kerdanet, E. Heyman. Activité physique et diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent : pourquoi ? comment ? In: *Diabétologie de l'enfant*. 2019.
- 41-Le Rhun A, Greffier C, Mollé I, et al. Spécificités de l'éducation thérapeutique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2013; 53: 319–325.
- 42-Bouhours-Nouet N, Coutant R. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC - Pédiatrie* 2005; 2: 220–242.
- 43-Boileau P, Merle B, Bougnères P-F. Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. *EMC - Pédiatrie* 2005; 2: 163–178.
- 44-Mosser F. L'alimentation de l'enfant diabétique. 2011; 6: 3.
- 45-Dal Gobbo H, Bétry C. L'actualité de l'indice glycémique. *Médecine Mal Métaboliques* 2018; 12: 418–422.
- 46- Cheng A.Y.Y. Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Introduction.
- 47-Parthasarathy, L.; Khadilkar, V.; Chiplonkar, S.; Khadilkar, A. Longitudinal Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Indian Pediatr*. 2016, 53, 990–992.

48- Ekstrom, K.; Salemyr, J.; Zachrisson, I.; Carlsson-Skwirut, C.; Ortqvist, E.; Bang, P. Normalization of the IGF-IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30, 1357–1363.

49-Cherubini, V.; Pintaudi, B.; Iannilli, A.; Pambianchi, M.; Ferrito, L.; Nicolucci, A. Long-acting Insulin Analogs Effect on gh/igf Axis of Children with Type 1 Diabetes: A Randomized, Open-label, Two-period, Cross-over Trial. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2016, 124, 276–282.

50-Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Fagot-Campagna A, Coutant R, *et al.* Évolution de l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France, 2010 à 2014. *Diabetes Metab.* 2017;43(2):A14.