



MANAGEMENT · MONITORING PAEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES

EUROPEAN ROADSHOW

PARIS, LE 7 SEPTEMBRE 2018

Un événement de formation
médicale indépendant pour
les professionnels de santé
impliqués dans la prise en
charge des enfants et des
adolescents diabétiques

RAPPORT DE LA RÉUNION

SOMMAIRE

ÉDITORIAL	3
PROGRAMME	3
LES OBJECTIFS DE LA REUNION	3
LES EXPERTS	4
PRÉDICTION ET PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ LES ENFANTS	5
HYPOGLYCÉMIE	8
ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE	11
COMPLICATIONS CHRONIQUES	14
INSULINOTHÉRAPIE EN PRATIQUE	17
LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE	20
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	24

ÉDITORIAL

Ce « Roadshow » est un événement de formation médicale indépendant organisé au niveau européen par Springer Healthcare IME et destiné aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge et la surveillance du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents. En France, cet événement interactif a eu lieu à Paris le 7 septembre 2018 et a été animé par quatre experts qui ont partagé avec les nombreux participants présents leur expérience en termes de prévention, de diagnostic et de gestion de cette pathologie. Le programme a permis d'aborder des sujets aussi variés que la prédiction et la prévention du diabète de type 1 chez les enfants, les complications aiguës (hypoglycémies, acidocétose diabétique) et chroniques du diabète de type 1, des informations pratiques sur l'insulinothérapie et une présentation des derniers progrès technologiques effectués dans le traitement du diabète de type 1.

Vous trouverez dans ce document une synthèse des présentations faites par les experts lors de la réunion du 7 septembre 2018, ainsi que certains points clés soulevés au cours des discussions.

PROGRAMME

Sessions du matin:

Prédisposition et prévention du diabète de type 1 chez l'enfant - Jean-Claude Carel

Hypoglycémie - Michel Polak

Acidocétose diabétique - Marc Nicolino

Complications chroniques - Marc Nicolino

Sessions de l'après-midi:

L'insuline en pratique - Jean-Claude Carel

Avancées technologiques dans le traitement du diabète - Rachel Reynaud

LES OBJECTIFS DE LA RÉUNION

Cette réunion a eu pour objectifs de partager avec les participants les dernières connaissances en termes de physiopathologie du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent (estimer son risque de survenue, comprendre comment le prédire et éventuellement de le prévenir), d'évaluer les risques de complications aiguës et chroniques du diabète de type 1 et de faire un point sur leur prise en charge, de discuter des meilleures options thérapeutiques, incluant les nouvelles insulines et les progrès technologiques, afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal.

LES EXPERTS



Professeur Jean-Claude Carel
Université Paris Diderot,
Sorbonne Paris Cité AP-HP
Hôpital Universitaire Robert-Debré, Paris



Professeur Rachel Reynaud
Aix Marseille Université
AP-HM
Hôpital de la Timone Enfants



Professeur Michel Polak
Hôpital universitaire Necker-Enfants malades
Université Paris Descartes



Professeur Marc Nicolino
Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon

PRÉDICTION ET PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ LES ENFANTS

D'après la présentation du Professeur Jean-Claude Carel, Paris

Au cours de sa présentation, le Professeur Jean-Claude Carel a décrit les influences génétiques susceptibles de prédisposer au risque de développer un diabète de type 1, a présenté les facteurs environnementaux pouvant contribuer au diabète de type 1 (y compris les infections virales, l'alimentation précoce du nourrisson et les toxines) et a ouvert le débat sur les dernières recherches en matière de prévention du diabète de type¹.

En préambule, Le Professeur Jean-Claude CAREL a souligné que l'épidémiologie du diabète était inquiétante. En effet, depuis les années cinquante on observe chez les enfants et les adolescents une augmentation de l'incidence du diabète de type 1 de l'ordre de 5% par an (2,2 % à 6,8 %). Cette augmentation est particulièrement élevée chez les jeunes enfants (0-4 ans), dans les zones géographiques à faible incidence (comme la France) et chez les filles.¹ Actuellement, les frères et sœurs d'un patient diabétique ont 15 fois plus de risque d'avoir un diabète que la population générale.

Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui évolue en plusieurs phases : une phase de prédisposition génétique, une phase de développement de l'auto-immunité (fabrication d'anticorps anti-cellules β), une phase de dysfonctionnement progressif des cellules β , puis une phase d'apparition de l'hyperglycémie, et enfin une phase où l'insulino-sécrétion résiduelle disparaît après le début du diabète.

Le diabète est le « cauchemar du généticien » car il existe des dizaines de régions chromosomiques qui sont concernées dans le génome.² Certains groupes HLA prédisposent plus au diabète, comme les groupes DR3-DR4 qui sont présents chez un tiers des diabétiques de type 1 et seulement dans 2 % de la population générale. Quand un individu est porteur d'un groupe HLA-DR3 DR4, il a 18 fois plus de risque d'avoir un diabète de type 1. D'autres groupes HLA sont protecteurs contre le diabète, comme le groupe HLA-DQB1*0602 présent chez 0,5 % des patients diabétiques et dans 2 % de la population générale, ce qui divise par 5 le risque de diabète de type 1. Cependant, ce groupe HLA est un marqueur de risque pour d'autres pathologies comme la sclérose en plaques ou la narcolepsie. S'il n'existe aucun marqueur HLA de risque de diabète, la survenue d'un diabète de type 1 est relativement faible.³ Au total, le typage HLA de la fratrie d'un patient diabétique va donc permettre d'identifier les individus à faible risque (5%), les individus protégés contre le diabète de type 1 et les individus dont le risque est supérieur à celui de la population générale. Le risque chez les vrais jumeaux est de l'ordre de 50 %. De manière étonnante, l'âge d'apparition du diabète chez le second jumeau est variable et pas forcément concomitant.⁴

De nombreux facteurs environnementaux pouvant influencer la survenue du diabète de type 1 ont été discutés : virus, bactéries, alimentation (maternelle ou infantile, lait de vache, diminution des taux de vitamines C, D et E, introduction précoce de certains aliments notamment des céréales...), environnement psychologique, hygiène, microbiote intestinal. Des études épidémiologiques ont été menées afin d'étudier le risque de développement des anticorps en fonction de l'âge où l'alimentation est diversifiée et notamment en fonction de l'âge auquel les céréales ont été introduites dans l'alimentation de l'enfant. La diversification est recommandée entre 4 et 6 mois, mais dans certains cas la diversification a lieu soit trop tôt, soit trop tard. Dans ces cas, il semble que le risque de survenue de

diabète de type 1 soit plus élevé.⁵ Pour la vitamine D, des études ont montré que des taux trop bas de vitamine D pouvaient exposer à un risque accru de survenue de diabète de type 1.⁶

Dans la réaction auto-immune, la destruction des cellules B est essentiellement due aux lymphocytes T cytotoxiques CD8 mais ce processus se développe lentement pendant plusieurs années. C'est au cours de cette période que les auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques sont produits. Ces auto-anticorps n'ont donc pas en eux-mêmes de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique.

Les études de prédiction chez les apparentés, ont montré que le risque de survenue de diabète de type 1 est très variable en fonction du nombre d'anticorps présents (anti-GAD*, anti-insuline, anti-IA-2**) et non de leur titre. Par ailleurs ces études mettent en évidence que le risque de survenue de diabète de type 1 n'est pas immédiat après la découverte des anticorps, il est étalé dans le temps dépendant également d'autres facteurs tels que l'âge, le groupage HLA et l'insulino-sécrétion.⁷

A quel stade du diabète peut-on intervenir pour prévenir le diabète ? A ce jour, aucun type d'intervention n'a encore permis de prévenir le diabète de type 1. Cependant, quand on essaye d'intervenir, cela peut s'effectuer à plusieurs étapes : en prévention primaire (patient à risque génétique de diabète de type 1), secondaire (présence d'anticorps uniquement ou présence d'anticorps et dysrégulation de la glycémie) ou tertiaire (diabète de type 1 établi).



Cliquer ici pour voir un extrait de la présentation du Pr. Jean-Claude Carel

En prévention primaire, l'identification de facteurs environnementaux déclencheurs est primordiale. Ainsi, l'éviction des protéines du lait de vache dans l'alimentation des nourrissons à risque de diabète a été évaluée dans des essais cliniques. Elle permet de prévenir l'apparition des anticorps anti-lait de vache, mais ne prévient ni l'apparition des anticorps associés au diabète ni la survenue du diabète.⁸ **En prévention secondaire**, l'exposition à l'insuline ou au nicotinamide en phase de pré-diabète ne permet pas de prévenir la survenue de diabète de type 1.^{9,10,11} **En prévention tertiaire**, dans les diabètes de type 1 récents, il existe de nombreuses approches d'induction d'une tolérance immunologique, mais aucune AMM a pour l'instant été délivrée pour préserver la phase dite de « rémission ». De nombreux essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours avec la cyclosporine, les anticorps anti-CD20, l'interleukine-2 à faible dose, la vaccination à l'aide d'antigène β ... Les associations thérapeutiques sont probablement les plus prometteuses (réduction des doses, donc des effets secondaires, synergie entre mécanismes d'action différents).

*GAD : glutamic acid decarboxylase; **IA2 : islet antigen number 2

En conclusion, le Professeur Jean-Claude CAREL a rappelé que, comme pour tout type de prévention ou d'intervention, « Le plus tôt est le mieux », et qu'il est essentiel de continuer à progresser dans la compréhension des mécanismes auto-immuns, afin de développer des traitements de plus en plus ciblés et d'évaluer l'efficacité immunologique parallèlement à l'efficacité clinique.

QUESTIONS-RÉPONSES

Y a-t-il des facteurs qui influencent la durée et l'intensité de la rémission temporaire après la découverte du diabète de type 1 ?

Il existe des facteurs bien identifiés qui sont **l'âge au début du diabète** (la rémission est beaucoup plus nette chez les adolescents que chez les jeunes enfants car la réponse auto-immune est plus forte chez les plus jeunes), **la sévérité de la présentation** (l'acidocétose inaugurale donne moins de rémissions temporaires que l'hyperglycémie avec cétose modérée ou sans cétose), **la qualité de l'équilibre du diabète et l'impact négatif de l'hyperglycémie sur la physiologie de la cellule β** avec le phénomène de glucotoxicité (si l'équilibre glycémique est parfait dès les premières semaines de la prise en charge du diabète, la rémission temporaire est prolongée par rapport aux situations où l'équilibre glycémique est médiocre). Le bon équilibre glycémique, en évitant les pics hyperglycémiques au début de la maladie, aurait un effet protecteur sur la pente de destruction des cellules β .

HYPOGLYCÉMIE

D'après la présentation du Professeur Michel Polak, Paris

La présentation du Professeur Michel Polak a permis de discuter du risque d'hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 1 et de ses effets potentiels à long terme, en particulier au niveau du cerveau de l'enfant, de débattre sur la meilleure pratique pour détecter et gérer les hypoglycémies mais aussi pour éviter leurs récurrences.

L'hypoglycémie se définit comme une baisse du taux du glucose circulant qui expose le patient à une conséquence délétère. C'est le seuil de 0,7 g/l qui a été retenu pour initier un traitement de l'hypoglycémie chez l'enfant. On parlera d'hypoglycémie sévère s'il y a une perte de conscience ou une crise convulsive et d'hypoglycémie modérée quand il y a des événements hypoglycémiques avec une neuroglycopénie. Toutes les autres événements hypoglycémiques sont qualifiés de modestes (glycémie un peu basse sans signe adrénurgique ou neuroglycopénique). L'incidence des hypoglycémies sévères est de 5 à 20/100 patients-années. Grâce aux nouveaux modes thérapeutiques on arrive aujourd'hui à diminuer la fréquence des hypoglycémies, cependant les enfants présentent toujours un risque plus élevé d'hypoglycémie que les adultes.¹²

Les symptômes de l'hypoglycémie chez l'enfant peuvent être des symptômes d'activation adrénurgique (tremblement, tachycardie, sueur) ou neuroglycopéniques (céphalées, somnolence, difficultés de concentration). Chez les petits enfants, il faut que les parents connaissent bien tous ces symptômes pour savoir les repérer (notamment irritabilité, agitation, crises de colère, trop grand calme). Avec l'âge les symptômes peuvent changer et l'enfant va progressivement apprendre à les reconnaître. Chez l'enfant la réaction adrénurgique survient souvent à un niveau glycémique plus élevé que chez l'adulte. Mais il existe des symptômes qu'il faut savoir repérer comme la fatigue, les nausées, les douleurs abdominales, et, entre autres, la pâleur...¹²

L'hypoglycémie correspond à une mauvaise adaptation des doses d'insuline. Les mécanismes de contre-régulation hormonale, lorsqu'ils sont défectueux, augmentent également le risque d'hypoglycémie, notamment sévère. Les facteurs précipitants de l'hypoglycémie sont donc la dose excessive d'insuline, les repas manqués, l'exercice, le sommeil et l'ingestion d'alcool chez les adolescents. Il existe des situations à plus haut risque qu'il faut repérer : l'exercice (le problème étant l'hypoglycémie retardée), les hypoglycémies nocturnes (souvent asymptomatiques) et le jeune âge. Les traitements actuels (multi-injections, pompes à insuline) permettent aujourd'hui d'obtenir un meilleur équilibre glycémique et d'éviter les hypoglycémies. Il faut, cependant, rechercher systématiquement l'hypoglycémie « unawareness » ou désensibilisation aux signes de l'hypoglycémie lors de chaque consultation (en effet après plusieurs épisodes d'hypoglycémies dans les jours précédents, il peut exister une désensibilisation des zones hypothalamiques qui réagissent à l'hypoglycémie, le patient ne ressentant alors plus les signes d'hypoglycémie, ce qui est un risque d'hypoglycémie sévère).¹²

Une hypoglycémie sévère chez l'enfant doit être prise en charge en urgence par perfusion intraveineuse de glucose. A la maison ou en ambulatoire, une injection intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon peut être effectuée. A l'école ou lors des activités extérieures, il faut que l'enfant ait toujours avec lui son nécessaire pour injection de glucagon. Les hypoglycémies moins sévères peuvent être traitées par ingestion de glucose oral (5 g / 20 kg de poids).¹²

Après un traitement aigu de l'hypoglycémie, le suivi de la glycémie doit être effectué après 10 à 15 minutes. Les circonstances et les raisons d'un épisode sévère doivent d'ailleurs être discutées avec le médecin traitant. Si la désensibilisation aux signes d'hypoglycémie se révèle être la cause d'un épisode d'hypoglycémie sévère, la glycémie moyenne doit être augmentée dans les jours suivants, afin que l'hypothalamus retrouve sa capacité à réagir à l'hypoglycémie.¹²

La prévention de l'hypoglycémie est fondamentale et l'éducation thérapeutique est le pilier du traitement du diabète de type 1 chez l'enfant. L'objectif vise à obtenir un bon contrôle glycémique tout en évitant les hypoglycémies. L'enfant et son entourage (famille, équipe scolaire...) doivent apprendre à repérer les signes d'alerte précoces d'hypoglycémie et être formé à la prise en charge de l'hypoglycémie (« resucrage », mesure du glucose capillaire...¹²).

L'impact de l'hypoglycémie sur les fonctions cognitives de l'enfant a été étudié dans deux études prospectives. La première étude¹³ a montré dans un sous-groupe évalué à un âge moyen de 19,3 ans, qu'il n'y avait pas de différence en termes de performances cognitives (capacités intellectuelles générales, mémoire, approche émotionnelle...) entre ces jeunes adultes ayant un diabète de type 1 depuis l'enfance par rapport à un groupe témoin. Il n'existait pas de détérioration au long cours, mis à part quelques changements subtils en termes d'exécution des tâches complexes. Dans une seconde étude¹⁴ réalisée en Australie, le suivi prospectif de 95 enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 (jusqu'à un âge moyen de 21,3 ans), montrait qu'il existait au cours du temps un déclin modéré du QI verbal et du QI général mais pas du QI de performance comparativement à un groupe contrôle du même âge. On observe un impact très délétère sur les performances cognitives lors de l'apparition du diabète de type 1 à un très jeune âge ou lors d'antécédents de convulsions hypoglycémiques. En revanche, il ne semble pas exister un impact majeur du contrôle glycémique, ce qui va à l'encontre des connaissances actuelles qui montrent que l'hyperglycémie chronique est délétère sur le développement cérébral des jeunes enfants.



Cliquer ici pour voir un extrait de la présentation du Pr. Michel Polak

Le dépistage de l'hypoglycémie a été amélioré grâce au monitoring continu de la glycémie, système de mesure du glucose interstitiel qui permet de suivre le taux de glucose et de définir des seuils (événement hypoglycémique si taux de glucose interstitiel < 0,54 g/l pendant au moins 15 minutes, hypoglycémie prolongée si taux de glucose interstitiel < 0,54 g/l pendant 2 heures ou plus).¹⁵ Aujourd'hui, des études sont menées avec des chiens spécifiquement formés qui sont capables de repérer les hypoglycémies et d'alerter leur maître.¹⁶

En conclusion, le Professeur Michel POLAK a rappelé que l'hypoglycémie est une complication aiguë fréquente du diabète de type 1 de l'enfant. Elle peut être très perturbante et délétère pour l'enfant et sa famille, peut limiter le bon contrôle glycémique, et doit être recherchée à chaque consultation (hypoglycémie « unawareness »). L'hypoglycémie sévère est associée à des altérations cognitives à long terme et sa prévention est primordiale (au cours de l'exercice, du sommeil...). Globalement aujourd'hui, les nouveaux outils de traitement (analogues de l'insuline, capteurs, pompes) permettent d'obtenir un bon contrôle glycémique tout en réduisant l'incidence de l'hypoglycémie chez les enfants atteints de diabète de type 1.

FOCUS

L'hypoglycémie « unawareness » est un concept médical anglo-saxon qui est très explicite mais pour lequel il n'existe pas de terme spécifique en français (« non reconnaissance de l'hypoglycémie », « désensibilisation aux signes de l'hypoglycémie »), or ce concept est très important et doit devenir familier.

Les décès nocturnes (« dead in bed ») survenant chez les jeunes diabétiques sont généralement dus à une acidocétose plutôt qu'à une hypoglycémie sévère.

La surveillance continue du glucose interstitiel est un élément important mais il apparaît comme un facteur de stress pour les parents, aussi faut-il savoir les rassurer sur les avantages de ce système qui possède des alarmes notamment nocturnes.

ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

D'après la présentation du Professeur Marc Nicolino, Lyon

Après un rappel physiopathologique, le Professeur Marc Nicolino a décrit l'acidocétose diabétique, de l'évaluation de son risque de survenue et de ses complications chez les enfants diabétiques de type 1 à la prévention de ses récurrences en passant par son diagnostic et sa prise en charge.

En termes de physiopathologie, il existe chez les diabétiques une situation de carence en insuline qui entraîne une augmentation de la production hépatique de glucose, donc une hyperglycémie. La situation d'acidocétose avec déshydratation et hypovolémie est responsable d'un stress avec sécrétion d'hormones qui aggrave cette hyperglycémie. Comme l'insuline qui permet l'entrée du glucose dans les cellules est déficiente, il existe dans les cellules périphériques un jeûne cellulaire en glucose qui, pour fournir de l'énergie, recourt à la lipolyse produisant des acides gras qui vont être oxydés avec, *in fine*, une production d'acidose. La déshydratation chez le diabétique est un phénomène qu'il faut corriger car elle contribue à la production des corps cétoniques.

L'acidocétose est responsable d'une part importante de la mortalité chez l'enfant diabétique. Elle est révélatrice du diabète dans 44 % des cas en France. Biologiquement, elle est définie par une glycémie > 2 g/l, un pH $< 7,30$ et/ou des bicarbonates < 15 mmol/l, la présence de corps cétoniques dans les urines et dans le sang (> 3 mmol/l). **Elle constitue une urgence médicale** qui pourrait être prévenue dans sa forme inaugurale par une formation de l'ensemble de l'entourage des enfants qui permettrait à chacun de reconnaître les signes du diabète. Chez les diabétiques connus, le cas le plus fréquent de survenue d'acidocétose est l'adolescent qui stoppe son traitement par insuline. **Tout enfant présentant une polydypsie/polyurie doit bénéficier immédiatement d'une bandelette urinaire ou d'un dextro. Les enfants diabétiques de type 1 connus et suivis présentant des signes digestifs doivent être hospitalisés au moindre doute car il peut s'agir d'une acidocétose.**¹⁷

Les facteurs de risque de survenue d'une acidocétose inaugurale sont le jeune âge (< 5 ans), l'absence d'antécédent familial de diabète de type 1, des raisons socio-économiques avec un accès médical difficile.¹⁷ **Chez les diabétiques établis, les facteurs de risque d'acidocétose** sont les antécédents personnels d'acidocétose, le mauvais contrôle glycémique, l'adolescence chez les filles, la survenue d'une gastro-entérite (peur de l'hypoglycémie avec arrêt de l'insuline), les psychopathologies, les difficultés familiales, un accès médical limité, l'utilisation d'une pompe à insuline (si le cathéter s'obstrue, il n'y a plus d'apport d'insuline)¹⁷. *A contrario*, il existe des facteurs qui permettent de réduire le risque d'acidocétose : diabète de type 1 dans la famille, niveau élevé d'éducation des parents.¹⁸



Cliquer ici pour voir un extrait de la présentation du Pr. Marc Nicolino

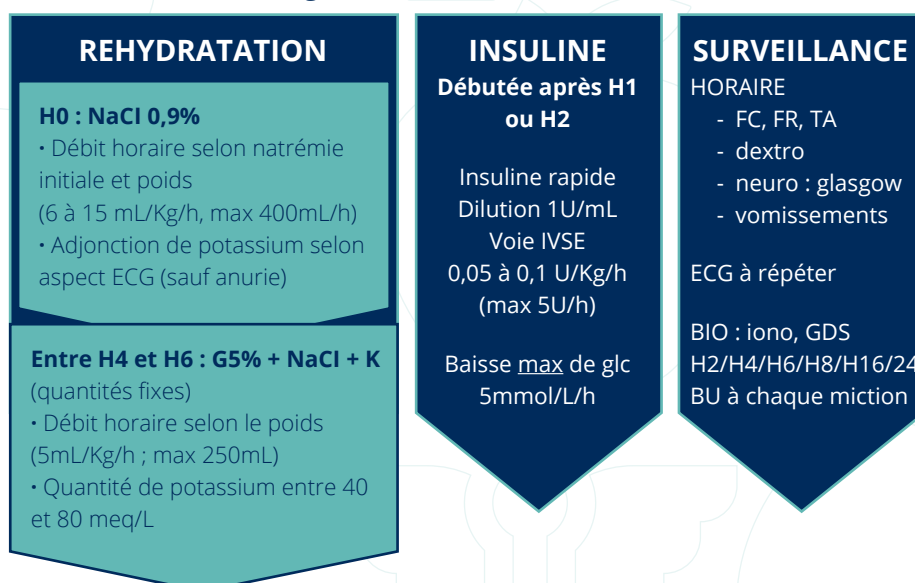
Les principaux signes d'acidocétose forment un tableau clinique assez stéréotypé avec : douleurs abdominales, nausées, vomissements, déshydratation, polyurie ample, haleine caractéristique, obnubilation. Parfois, survenue d'un tableau de choc avec polyurie paradoxale possible. **Le diagnostic positif doit être posé immédiatement.**^{17,19}

La prise en charge de l'acidocétose est hospitalière et doit être basée sur un protocole standardisé s'appuyant sur les recommandations internationales actualisées et adaptées aux particularités de chaque service. **Le décès est inévitable sans insuline, mais lors de la mise en route du traitement des complications parfois mortelles peuvent malgré tout survenir dans les 12 à 24 heures** : œdème cérébral (60 à 90 % des cas de décès), dyskaliémies et complications cardiaques (déficit potassique intracellulaire majeur), hypoglycémies, thromboses, sepsis, pneumopathies d'inhalation, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), rhabdomyolyse, insuffisance rénale... Des « shots » d'insuline intramusculaire sous prétexte de faire baisser la glycémie en urgence sont absolument à proscrire. Il faut, au contraire, administrer lentement l'insuline pour corriger progressivement les paramètres glycémiques, cétonémiques, bicarbonates, et pH. **L'insuline doit être débutée après 1 à 2 heures de réhydratation avec des doses faibles, sans bolus. Quel que soit le niveau de kaliémie, une perfusion de potassium est nécessaire dès le début de la prise en charge du fait du risque cardiaque** (dysrythmies, fibrillation auriculaire...) lié au déficit potassique intracellulaire. Une surveillance par ECG est nécessaire et doit être répétée toutes les 3-4 heures.^{17,19}

Les facteurs de risque de survenue d'un œdème cérébral lors de la prise en charge d'une acidocétose de l'enfant diabétique sont : le jeune âge (< 5 ans), l'acidocétose inaugurale, la longue durée des symptômes, la sévérité de l'acidose, une hypocapnie initiale profonde, une urémie initiale élevée, l'utilisation de bicarbonates, des volumes perfusés importants au cours des 4 premières heures, l'administration d'insuline à H0 (avant l'expansion volémique) et une faible ascension de la natrémie mesurée. **La réhydratation de l'enfant diabétique doit être très prudente et ceci d'autant plus que l'acidocétose est sévère.** L'œdème cérébral entraîne dans 50 % des cas un décès ou des séquelles neurologiques. Toute suspicion d'œdème cérébral doit entraîner l'injection immédiate de mannitol.^{17,19}

Il existe d'autres types de complications comme le risque de reflux et de fausses routes liés à la gastroparésie du fait de l'acidocétose associée aux troubles de la conscience (poser une sonde gastrique). A long terme, les patients ayant présenté des antécédents d'acidocétose peuvent présenter des troubles mnésiques.²⁰ Par ailleurs, l'acidocétose lors du diagnostic de diabète de type 1 chez l'enfant peut être un facteur de moins bon contrôle glycémique à long terme, indépendamment des facteurs démographiques et socio-économiques.²¹

Prise en charge de l'acidocétose en réanimation ¹⁷



En conclusion, le Professeur Marc NICOLINO a rappelé que l'acidocétose diabétique présentait un risque de mortalité potentielle mais que ses complications étaient évitables. Il a insisté sur le fait que sa prise en charge devait être effectuée par une équipe expérimentée avec un protocole validé écrit, et qu'il fallait améliorer sa prévention en menant des campagnes de sensibilisation auprès du corps médical et surtout du grand public dans le but d'améliorer le diagnostic précoce de diabète décompensé chez tout enfant qui présente un syndrome polyuro-polydipsique.

QUESTIONS-RÉPONSES

Dans les cas d'enfants hospitalisés pour une acidocétose inaugurale, sait-on quel est le pourcentage d'enfants ayant été vus au préalable par un médecin ?

Dans 25 % des cas, un médecin a été consulté avant la survenue de l'acidocétose inaugurale. Il faudrait effectivement arriver à améliorer la formation et la sensibilisation des médecins, mais aussi de tout l'entourage des enfants (instituteurs, professeurs, ...).

COMPLICATIONS CHRONIQUES

D'après la présentation du Professeur Marc Nicolino, Lyon

Lors de cette seconde présentation, le Professeur Marc Nicolino a exposé les mécanismes de survenue des complications micro et macrovasculaires du diabète de type 1 et leurs conséquences à long terme. Cette présentation a aussi été l'occasion d'aborder la prise en charge optimale permettant de prévenir ces complications et de les traiter.

En préambule, le Professeur Marc NICOLINO a rappelé que **les complications chroniques surviennent après plusieurs années d'évolution du diabète de type 1** (10 années en moyenne). Il n'est donc pas utile d'exercer de surveillance particulière chez le jeune enfant. En revanche, il va devenir nécessaire à la puberté de dépister les complications chroniques par un examen annuel (examens ophtalmologique, rénal...). Cependant, le dépistage des facteurs de risque de macroangiopathie et d'aggravation de la microangiopathie (surpoids, dyslipidémie, déséquilibre alimentaire, sédentarité, hypertension artérielle, tabagisme) est très important, même si l'enfant ou l'adolescent présente un bon équilibre glycémique.

Les complications chroniques du diabète de type 1 incluent les **microangiopathies** (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), les **macroangiopathies** (au niveau du cœur et des artères périphériques) avec leurs facteurs de risque ainsi que le pied diabétique. Dans le diabète de type 1, les microangiopathies sont plus fréquentes que les macroangiopathies. Les complications chroniques du diabète de type 1 surviennent plus souvent si l'HbA1c est élevée et s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaire.²²

L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)²³, menée auprès de 1 441 diabétiques de type 1 sans complication ou avec des complications microangiopathiques débutantes, a montré après un suivi de 6,5 ans qu'une insulinothérapie intensive avec baisse de 2 % de l'HbA1c permettait de retarder l'apparition ou de réduire le développement de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie, mais pas de la macroangiopathie. Cependant, les hypoglycémies sévères se sont révélées plus fréquentes sous traitement intensif. La prolongation de cette étude a permis d'observer qu'à très long terme, le traitement intensif prévenait aussi la macroangiopathie. Les patients qui avaient reçu le traitement intensif dès le début de l'étude ont de plus gardé un avantage en termes de réduction de la microangiopathie (« effet mémoire glycémique ».)

L'hyperglycémie chronique et l'hypertension artérielle jouent un rôle dans la survenue de **la rétinopathie diabétique**. La glycation des protéines tissulaires au niveau de la paroi des microvaisseaux entraîne des anomalies de la perméabilité vasculaire, des phénomènes d'œdème, qui, non pris en charge, seront responsables d'altérations rétinienne avec diminution de l'acuité visuelle. Il existe plusieurs stades : la **rétinopathie non proliférante** (microanévrismes, microhémorragies), la **rétinopathie pré-proliférante** (ischémie sévère), la **rétinopathie proliférante** (néovaisseaux) et la **rétinopathie proliférante compliquée** (détachement rétinien, hémorragie du vitré, glaucome néovasculaire, maculopathie).²² Les stades très précoces sont présents chez 5 % des adolescents diabétiques et sont donc à surveiller. Si ces altérations évoluent au stade de rétinopathie pré-proliférante, elles peuvent être stabilisées par photocoagulation au laser. **Les autres complications oculaires** sont : la cataracte, le glaucome, les paralysies oculomotrices, les infections (conjonctivites, blépharites). **L'examen ophtalmologique doit être annuel à partir de la puberté** et comporte une rétinographie, une vérification de l'acuité visuelle, de la pression oculaire (recherche de glaucome), et un examen avec la lampe à fentes (recherche de cataracte).

Le diabète est responsable, selon les pays, de 25 à 50 % des causes d'insuffisance rénale terminale. Le risque de **néphropathie diabétique** est augmenté si le diabète de type 1 a débuté tôt pendant l'enfance. L'hyperglycémie chronique joue un rôle dans la survenue de la néphropathie diabétique avec un phénomène de glycation des protéines entraînant des variations de perméabilité capillaire et surtout une augmentation de la pression dans le capillaire glomérulaire, d'où l'intérêt de mettre en place des mesures thérapeutiques permettant de diminuer la pression capillaire glomérulaire. Face à une albuminurie franche d'emblée chez l'enfant, il faut aussi envisager d'autres causes possibles de néphropathie (néphropathie à IgA, albuminurie d'origine orthostatique...). Il existe plusieurs seuils d'albuminurie (normal, microalbuminurie, macroalbuminurie). Le ratio albumine/créatinine urinaire (RAC) en mg/mmol est la mesure clé. Les mesures doivent être répétées car chez l'enfant il peut aussi y avoir des faux positifs (activité sportive, fièvre, menstruations...), de plus, la microalbuminurie peut régresser en contrôlant l'HbA1c et les facteurs de risque. La néphropathie est affirmée si au moins 2 échantillons sur 3 sont anormaux.²²

Stades d'excrétion urinaire d'albumine

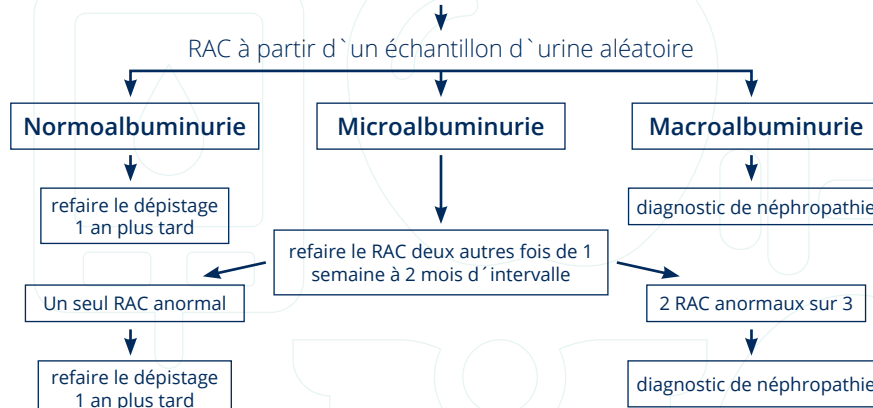
Stade de la néphropathie	Urines de la nuit (µg/min)	Urines de 24 h (mg/24h)	RAC (mg/mmol)	Résultat sur bandelette
Normal	< 20	< 30	< 2,0 (hommes) < 2,8 (femmes)	Négatif
Microalbuminurie	20 à 200	30 à 300	2,0 à 20,0 (hommes) 2,8 à 28,0 (femmes)	Négatif
Macroalbuminurie (néphropathie patente)	> 200	> 300	> 20,0 (hommes) > 28,0 (femmes)	Positif

Adapté données personnelles Pr D. Morin

Pour prévenir la néphropathie diabétique il faut optimiser l'équilibre glycémique, le poids, l'équilibre lipidique et surveiller la pression artérielle. En cas de néphropathie avérée avec macroalbuminurie, voire microalbuminurie confirmée, une prise en charge pharmacologique sera mise en place.²²

Surveillance et dépistage

Annuellement chez les patients en post-puberté et/ou avec DT1 depuis >5 ans



Les atteintes neuropathiques sont rares chez l'enfant et l'adolescent et il n'existe pas de recommandations particulières des sociétés savantes pour dépister les neuropathies en pédiatrie. Leur survenue chez un sujet jeune doit faire rechercher une étiologie possible autre que le diabète.

La survenue des atteintes macroangiopathiques, notamment celle de la coronaropathie, peut être réduite à très long terme par une prise en charge intensive précoce du diabète de type 1.²⁴

L'intérêt de la prévention par le dépistage des facteurs de risques cardiovasculaire a été mis en évidence par une étude menée auprès d'une cohorte d'enfants et adolescents diabétiques de type 1. Dans cette cohorte, 80 % des enfants diabétiques de plus de 10 ans avaient un facteur de risque, 40 % avait deux facteurs de risque, et très peu recevait un traitement en cas d'hypertension artérielle ou d'hyperlipidémie.²⁵



Cliquer ici pour voir un extrait de la présentation du Pr. Marc Nicolino

En conclusion, le Professeur Marc NICOLINO a rappelé que le risque de complications chroniques chez le patient diabétique de type 1 était corrélé au taux d'HbA1c mais aussi à la présence de facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'âge, la sédentarité, le surpoids, l'hyperlipidémie, l'hypertension, le tabagisme et l'inactivité physique, facteurs de risque qu'il faut savoir rechercher et prendre en charge.

QUESTIONS-RÉPONSES

A l'heure actuelle, on parle beaucoup pour les adolescents diabétiques de « transition », de préparation au passage à la médecine adulte. Ne faudrait-il pas réaliser systématiquement un « contrôle général » avant de passer au suivi adulte, même si tous les résultats annuels des bilans sont rassurants ?

Par exemple, il pourrait être effectué un bilan très complet du risque d'hypertension artérielle (recherche par MAPA de l'absence de chute tensionnelle la nuit), mais aussi du risque de néphropathie avec recherche d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire, qui pourrait être, avant l'apparition de la microalbuminurie, le tout premier signe de néphropathie diabétique. Il faudrait, en effet, insister sur l'importance de la mise en place de conseils de prévention cardiovasculaire : diminution de la consommation de sel, pratique d'une activité physique, prévention du tabagisme, ré-équilibrage alimentaire (éviter l'alimentation hyperprotéinée ou hyperlipidique qui vient souvent en remplacement des produits sucrés)...

INSULINOTHÉRAPIE EN PRATIQUE

D'après la présentation du Professeur Jean-Claude Carel, Paris

Dans cette présentation, le Professeur Jean-Claude Carel a décrit les insulines actuelles et émergentes avec leurs schémas thérapeutiques. Il a fait un point sur l'importance de l'individualisation de l'insulinothérapie pour chaque patient afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal et prévenir les complications aiguës et chroniques. Pour finir, il a fait un focus sur la variabilité glycémique.

Le diabète de type 1 est dans le domaine de l'endocrinologie une des maladies les plus difficiles à traiter et à équilibrer car on cherche à remplacer une fonction hormonale déficiente complexe. Le problème réside dans le fait que plusieurs facteurs sont impliqués dans la régulation de la glycémie (prise alimentaire, rythme circadien, activité physique, sensibilité à l'insuline) et que les produits de remplacement ne sont pas physiologiques. En effet, le profil pharmacocinétique des insulines utilisées dans le diabète de type 1, n'est pas identique à celui de l'insuline endogène : demi-vie de l'insuline endogène très courte permettant une régulation fine, sécrétion de l'insuline endogène par le pancréas dans la veine porte, la moitié étant captée et dégradée par le foie au moment du premier passage hépatique (il y a donc deux fois plus d'insuline dans la veine porte que dans le sang périphérique, ce qui n'est pas le cas lors de l'administration de l'insuline par voie sous-cutanée où il y a autant d'insuline dans le tissu sous-cutané que dans la veine porte).

L'administration de l'insuline est sous-cutanée. La résorption de l'insuline est **variable en fonction du type d'insuline** (caractéristiques chimiques, excipients...), ce qui explique l'action rapide ou lente des insulines. Il existe **une importante variabilité de la résorption de l'insuline d'une injection à l'autre** chez la même personne (réalisée au même moment, avec la même insuline, au même site d'injection, à la même dose). **Le coefficient de variabilité intra-patients est différent d'une insuline à l'autre** (insuline humaine rapide : 25 %, analogues de l'insuline : 10 %, insuline NPH : 30 %). **Différents facteurs vont influencer l'absorption de l'insuline** : l'âge, la masse grasseuse, la dose de l'injection, le site et la profondeur de l'injection sous-cutanée, la voie sous-cutanée par rapport à la voie intramusculaire, l'exercice, la concentration de l'insuline, son type et sa formulation, la température ambiante et celle du corps.²⁶

Différents types d'insuline sont disponibles pour prendre en charge le diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent : l'insuline native (rapide), les analogues de l'insuline (rapides), les analogues de l'insuline à action prolongée, l'insuline NPH ou *Neutral Protamine Hagedom insulin* (semi-lente).²⁶

Les schémas insuliniques peuvent être conventionnels avec administration de 2/3 de la dose totale le matin et d'1/3 le soir par deux injections au même moment d'une insuline rapide et d'une insuline semi-lente (NPH ou detemir). Ce schéma comporte donc 4 injections par jour avec souvent 1 injection supplémentaire au moment du goûter. Il existe des formulations pré-mélangeant insuline rapide et insuline NPH, mais elles ne sont pas recommandées dans les guidelines internationales. C'est un schéma simple, sans injection au moment du déjeuner, mais il n'est pas physiologique et n'est efficace qu'en début de traitement du diabète.²⁶

Les schémas insuliniques « basal-bolus » consistent à administrer une à deux injections d'insuline basale pour couvrir les besoins inter-prandiaux (30 à 40 % de la dose totale) et autant d'injections d'insuline rapide que de repas (60 à 70 % de la dose totale). En général, ce schéma comporte 5 injections par jour, mais le nombre d'injections peut varier en fonction du nombre de repas, les heures de repas peuvent être décalées, les doses peuvent varier en fonction des repas. C'est un schéma plus physiologique qui permet d'ajuster et d'adapter les doses en fonction des glucides ingérés, de recourir à des doses correctives, mais il est plus compliqué nécessitant des injections en dehors du domicile (avec mise en place d'une organisation pour les enfants scolarisés) et ne prend pas en compte les variations des besoins nocturnes.²⁶

Les pompes à insuline permettent d'administrer une insuline basale (30 à 40 % de la dose totale) et des bolus (60 à 70 % de la dose totale). Avec ce système il est possible de faire varier l'insuline basale. C'est le schéma d'administration le plus physiologique, qui donne globalement les meilleurs résultats, permettant d'adapter les doses en fonction des glucides ingérés, disposant des nouvelles technologies.²⁶ Cependant, certaines familles ont des réticences à utiliser un dispositif complexe. L'utilisation des pompes à insuline est très variable d'un pays à l'autre. En France, leur taux d'utilisation chez les enfants serait d'environ 50 %.

Les nouvelles insulines sont soit plus lentes (essentiellement développées pour le diabète de type 2, utiles pour améliorer le profil de l'insuline basale), soit plus rapides (principalement développées pour le diabète de type 1). **L'insuline degludec**, analogue de l'insuline ultra-lente a un profil pharmacocinétique très stable. La FDA et l'EMA ont approuvé le degludec dans le diabète de type 1 à partir de l'âge de 1 an, mais en France elle n'est pas remboursée chez les enfants (remboursement à 65 % chez l'adulte). **La faster-acting insuline aspart ou insuline faster-aspart** est résorbée plus vite du fait de l'ajout de la vitamine B3 et de l'arginine. La FDA et l'EMA ont approuvé cette insuline ultra-rapide dans le diabète de type 1 mais uniquement chez les adultes. Elle est remboursée à 65 % en France.²⁶

Les cibles de glycémie recommandées par l'ISPAD chez les enfants et les adolescents sont : une HbA1c < 7,5 %, une glycémie entre 70 et 145 mg/dl avant les repas, entre 90 et 180 mg/dl après les repas, entre 120 et 180 mg/dl au moment du coucher et pas inférieur à 80 mg/dl la nuit.²⁷

Le schéma insulinique doit être individualisé et adapté à l'enfant, à son environnement et nécessite une surveillance glycémique plusieurs fois par jour. La dose d'insuline quotidienne dépend de nombreux facteurs (âge, poids, puberté, ancienneté du diabète, état du site d'injection, repas, activité, résultats de la glycémie, pathologies intercurrentes...). Les doses d'insuline sont soit ajustées à la glycémie, à la composition des repas et à l'activité, soit ajustées à la glycémie et à l'activité mais pas à la composition des repas.²⁶

Doses quotidiennes usuelles d'insuline²⁶

Age	Dose quotidienne totale
Phase de remission partielle	< 0,5 UI/kg/jour
Période prépubertaire	0,7-1 UI/kg/jour
Adolescence	1-2 UI/kg/jour

La gestion du diabète de l'enfant et de l'adolescent **est pluridisciplinaire** et doit comporter une prise en charge et une éducation diététique, une éducation thérapeutique et un suivi psychologique. Il faut aussi apprendre aux parents à gérer l'insulinothérapie les jours où l'enfant est malade.²⁸



Cliquer ici pour voir un extrait de la présentation du Pr. Jean-Claude Carel

La glycémie varie dans la journée, d'un jour à l'autre. Cette variabilité glycémique peut être mesurée à l'aide de divers paramètres descriptifs et indicateurs de risque. Une étude a montré que trois composants semblent importants pour la variabilité glycémique : l'amplitude, la direction (hypoglycémie *versus* hyperglycémie), et le temps (dans une journée *versus* d'un jour à l'autre).²⁹

En conclusion, le Professeur Jean-Claude CAREL a rappelé que les deux résultats principaux du traitement du diabète de type 1 étaient l'équilibre glycémique (HbA1c) et le risque d'hypoglycémie. En général, le niveau moyen d'HbA1c de toutes les études de cohorte d'enfants diabétiques de type 1 est supérieur à celui préconisé par les recommandations internationales.

QUESTIONS-RÉPONSES

Lors de l'initiation de l'insulinothérapie, vous parlez d'un temps de discussion avec les parents pour le choix du mode de traitement. En pratique comment cela se passe ?

Il y a un temps où l'on peut s'ajuster en fonction de l'âge de l'enfant, au profil de la famille, à ses demandes, à ses réticences (par exemple vis-à-vis des pompes), même si au final c'est le médecin qui guide le choix. Ce qui est important c'est de présenter aux parents les divers schémas thérapeutiques existants avec leurs avantages et leurs inconvénients, et d'expliquer le choix d'initiation apparaissant le mieux adapté à l'âge et à l'environnement de l'enfant ou de l'adolescent tout en laissant beaucoup de souplesse sur les changements ultérieurs de schémas.

LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

D'après la présentation du Professeur Rachel Reynaud, Marseille

Le Professeur Rachel Reynaud a présenté un focus sur les progrès technologiques actuels et à venir (mesure en continu du glucose, pompe à insuline ou à insuline glucagon) avec leurs indications et leurs limites et a fait un point sur la pratique clinique.

L'objectif de la prise en charge du diabète est un bon équilibre glycémique.

Progressivement l'auto-surveillance avec une détermination à un moment donné de la glycémie a été switchée vers une évaluation d'un continuum de glycémie avec les mesures de nouvelle génération couplées ou non à une pompe à insuline.

Le consensus ISPAD 2018³⁰ rappelle que l'auto-mesure de la glycémie capillaire est un outil essentiel pour gérer de manière optimale le diabète de type 1 des enfants et des adolescents, comme cela a bien été établi par l'essai DCCT.²³ Par ailleurs, il a été bien documenté que la fréquence de l'auto-mesure de la glycémie capillaire était corrélée avec une amélioration des taux d'HbA1c et à une réduction des complications aiguës.^{31,32,33}

La mesure en continue du glucose peut avoir différents objectifs et attentes pour le médecin, les parents ou l'enfant/adolescent. Les objectifs glycémiques ont été déterminés en tenant compte du consensus de l'ISPAD (70-180 mg/dl) avec des niveaux d'hypoglycémie et d'hyperglycémie bien définis.³⁰ Le consensus international d'utilisation de la mesure en continue du glucose a été publié en 2017 et sert aujourd'hui de référentiel. En ce qui concerne la variabilité glycémique l'objectif serait d'atteindre un coefficient de variation inférieur à 36%.¹⁵ Les motivations des patients vis-à-vis de la mesure en continue du glucose touchent plus à la **qualité de vie** (soulager les bouts de doigts, faire plus facilement les contrôles, faciliter l'intégration scolaire...) qu'à l'amélioration de l'équilibre glycémique.³⁴

Cette mesure en continue peut être associée soit aux multi-injections, soit aux pompes. La mesure masquée est intéressante pour le médecin (lecture rétrospective avec le patient). Le système « flash » permet d'afficher la mesure instantanément avec courbe rétrospective des 8 dernières heures, la mesure couplée à une pompe à insuline permet un affichage en continu des données avec : alertes hypo-hyperglycémie, suspension ou adaptation du débit basal en fonction de la glycémie, gestion autonome des débits y compris pour les repas et co-administration insuline-glucagon.³⁵

Il faut bien expliquer aux patients et aux parents que la mesure affichée n'est pas une glycémie capillaire mais une mesure du glucose interstitiel. Des grilles d'erreurs ont été établies afin de vérifier si ce système de mesure en continue est fiable et peut remplacer la mesure capillaire. Il faut apprendre aux patients à comprendre la signification des flèches affichées sur les différents systèmes et à adapter les bolus en fonction de ces flèches.

La mesure en continue du glucose avec ou sans pompe est utile pour les enfants s'ils l'utilisent régulièrement (au moins 6 jours sur 7) et s'ils téléchargent les données scannées sur ordinateur pour étudier les courbes. Mais, il est encore difficile de motiver les patients au téléchargement (rôle de l'éducation thérapeutique).³⁰

La satisfaction du **Flash Glucose Monitoring** est variable selon l'âge : elle est beaucoup plus élevée chez les jeunes enfants (retour des parents) que chez les adolescents (seulement 1 adolescent sur 2 est très satisfait). Dans trois-quarts des cas il y a des difficultés : décollement du capteur, dysfonctionnement/taux erronés, capteur provoquant des réactions cutanées et démangeaisons pouvant être liées à un des composant du capteur, défaut de fonctionnement sur les 14 jours préconisés, pose douloureuse. Les adolescents qui ne supportent pas d'avoir un dispositif en permanence sur eux risquent aussi de ne pas supporter la pompe à insuline.³⁴ Un système sous forme d'implant est en cours d'homologation, ce qui éviterait les problèmes de décollements.

Les différentes études comparant l'apport métabolique (taux d'HbA1c) entre pompes et multi-injections ne montrent pas toutes une amélioration significative en faveur des pompes (possibilité de biais du fait de la sélection des patients mis sous pompe), en revanche il semblerait que les hypoglycémies et les acidocétoses soient moins fréquentes et moins sévères sous pompe. **L'ISPAD rappelle que les arrêts de la pompe à insuline sont plus fréquents chez les adolescents entre 10 et 15 ans et principalement chez les filles** (problème de visibilité, refus de la pompe, sentiment d'angoisse, difficulté dans l'équilibre glycémique). Un état dépressif est plus fréquent chez les patients arrêtant le traitement par pompe. Il est donc indispensable d'apporter un soutien personnalisé aux patients ayant un équilibre suboptimal ou ayant un état psychologique précaire.³⁰

Au-delà des capteurs et des pompes, il est nécessaire d'adapter les outils d'aide à la décision. Différents types d'aide sont disponibles : assistant bolus dans les programmes de pompe à insuline, assistant bolus dans les smartphones, aide aux calculs du contenu en hydrates de carbone, débit basal temporaire pour les pompes. Pour l'ISPAD, afin d'améliorer l'équilibre glycémique il est nécessaire d'encourager les patients à utiliser ces divers outils.³⁰



Cliquer ici pour voir un extrait de la présentation du Pr. Rachel Reynaud

Le Professeur Rachel REYNAUD a conclu sur le fait que les progrès technologiques étaient très rapides, mais nécessitaient encore à ce jour une éducation thérapeutique adaptée pour la gestion du diabète. Le patient diabétique libre de la gestion de son diabète commence à devenir une réalité... s'il est véritablement acteur de cette prise en charge.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
2. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41:703-7.
3. Emery LM, Babu S, Bugawan TL, et al. Newborn HLA-DR, DQ genotype screening: age- and ethnicity-specific type 1 diabetes risk estimates. *Pediatr Diabetes* 2005;6:136-44.
4. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008;359:2849-50.
5. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713-20.
6. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
7. Lernmark A. Controlling the controls: GAD65 autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:869-70.
8. Knip M, Akerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2279-87.
9. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346:1685-91b.
10. Carel JC. Therapy to prevent type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1115-6.
11. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004;363:925-31.
12. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl.27):178-92.
13. Ly TT, Anderson M, McNamara KA, et al. Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2011;34:2192-7.
14. Lin A, Northam EA, Werther GA, et al. Risk factors for decline in ID in youth with type 1 diabetes over the 12 years from diagnosis/illness onset. *Diabetes Care* 2015;38:236-42.
15. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40.
16. Can Do Canines. Diabetes Assist Dogs.
17. Wolfsdorf JL, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hypersmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 154-79.
18. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011;343:d4092 doi: 10.1136/bmj.d4092
19. British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED). BSPED Recommended Guideline for the Management of Children and Young People under the age of 18 years with Diabetic Ketoacidosis 2015. Oxford; BSPED: 2015.
20. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, et al. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010;156:109-14.
21. Duca LM, Wang B, Rewers M, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care* 2017 *Diabetes Care* 2017.
22. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl.27):262-74.
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
24. Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research group. The diabetes control and complications trial epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37:9-16.
25. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005 ;48 :14445-53.
26. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl.27):115-35.

27. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20): 115-34.
28. Laffel LM, Limbert C, Phelan H, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 (Suppl.27):193-204.
29. Guilmin-Crépon S, Carel JC, Schroedt J, et al. How should we assess glycemic variability in type 1 diabetes? Contribution of principal component analysis for interstitial glucose indices in 142 children. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:440-7.
30. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 7):302-25.
31. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004;144: 660-1.
32. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2011;12:11-7.
33. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009-14.
34. Vergier et al. Evaluation of Flash Glucose Monitoring after long-term use: pediatric survey. *Prim Care Diabetes*. 2018; doi: 10.1016/j.pcd.2018.08.004.
35. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:S25-37.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Subvention à l'éducation

Ce programme éducatif a été rendu possible grâce au soutien indépendant de Novo Nordisk A/S.

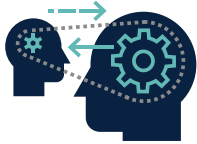
Organisateur

Cette activité pédagogique a été planifiée et mise en œuvre de manière indépendante par Springer Healthcare IME.

En tant que membre du groupe « Good CME practice » (gCMEp), Springer Healthcare IME crée et offre des programmes éducatifs indépendants conformes aux normes européennes de bonnes pratiques.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à nous contacter à ime@springer.com

More about the MMPAD Programme:



ROADSHOWS

European Roadshow

A collection of five meetings focusing on the diagnosis, management and possible prevention of diabetes in children, including both acute and chronic complications.

These meetings were held in Munich, Madrid, Milan, London and Paris involving leading local experts in the field of paediatric diabetes.



SATELLITE SYMPOSIUM
at ESPE 2018

Insulin Treatment and Advanced Technology in the Management of Children with Diabetes

Saturday 29th September 2018

Athens Megaron Conference Centre, Athens, Greece

With Professor Francesco Chiarelli & Professor Tadej Battelino



CASE STUDIES

Interactive Patient Case Studies

- Renal Complications in Diabetic Ketoacidosis
- Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)
- Hypoglycaemia and technology

Authored by Professor Francesco Chiarelli

**For more information and to access the enduring materials,
please visit our website:**

<https://ime.medicinematters.com/mmpad/>