



L'enfant diabétique et les spécificités de son traitement insulinique

L'incidence du diabète de type 1 a augmenté, surtout chez l'enfant de moins de cinq ans, avec une croissance annuelle en Suisse de 23,8% en dix ans. L'apparition des analogues rapides et lents de l'insuline a entraîné de nombreuses modifications du traitement. Les injections multiples de type basal-bolus avec comptage des hydrates de carbone (HdC) et l'utilisation de la pompe à insuline sous-cutanée permettent une grande flexibilité du rythme de vie, ainsi qu'une diminution de l'incidence des hypoglycémies et un meilleur contrôle métabolique. La mesure du glucose interstitiel en temps réel couplé avec la pompe à insuline a modifié la prise en charge de façon marquante et représente un pas en avant vers le pancréas artificiel. Les stratégies thérapeutiques comme l'immunomodulation sont en plein essor et l'avenir est peut-être dans la prévention secondaire et tertiaire du diabète.

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 994-1000

M. Dirlwanger
L. Perrenoud
M. Castellsague-Perolini
V. M. Schwitzgebel

Functional insulin therapy in children with diabetes type 1

The incidence of diabetes type 1 has increased considerably in young children with an annual increase in Switzerland of 23,8% over the last ten years. The development of rapid acting and long acting analogues allowed a significant progress in treatment. Multiple daily insulin injections together with carbohydrate counting as well as continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) improved the quality of life and led to an increased daily flexibility. The incidence of severe hypoglycaemic events has decreased at the same time metabolic control improved. The development of interstitial glucose measurement «online» coupled to the insulin pump represents a step further towards the artificial pancreas. The new therapeutic strategies of immunomodulation will hopefully lead to secondary and tertiary prevention of diabetes.

INTRODUCTION

L'incidence du diabète de type 1 a augmenté dans la population pédiatrique de nombreux pays européens, soit de 3,4% par an entre 1989-1994, selon le groupe de travail EURODIAB ACE.¹ En Suisse, l'incidence a augmenté de 5,1% par année durant la dernière décennie, soit de 7,8/100 000/an à 10,6/100 000/an. Chez les enfants de moins de cinq ans, les chiffres sont encore plus marquants et l'on constate que l'incidence est passée de 2,4/100 000/an à 10,5/100 000/an entre 1991 et 1999, ce qui représente une augmentation annuelle de 23,8%.²

L'insulinothérapie chez l'enfant ne peut pas se calquer sur les connaissances adultes. Les doses d'insuline varient non seulement en fonction de l'âge, mais également selon le développement pubertaire et la durée du diabète. Les conséquences d'une hypoglycémie sont plus sévères chez l'enfant, surtout avant cinq ans et les objectifs éducationnels doivent être ajustés.

INSULINES DISPONIBLES POUR L'ENFANT ET LEURS CLASSIFICATIONS (tableau 1)

En Suisse, une seule concentration d'insuline est disponible (100 UI/ml) et chez le petit enfant, l'insuline est parfois diluée un pour dix à l'aide d'un milieu de dilution spécifique.

Les *insulines rapides* s'utilisent encore de façon répandue et se combinent soit avec une insuline intermédiaire selon un schéma de deux à trois injections/jour ou avec un analogue lent. Le pic d'action survenant après 30 minutes, l'injection doit être administrée 20 à 30 minutes avant le repas.

Les *analogues rapides* sont administrés juste avant le passage à table au vu de la rapide et courte durée d'action, mais peuvent aussi être injectés en fin de repas chez l'enfant, dont l'appétit est incertain. Ils sont utilisés de façon préférentielle dans les pompes sous-cutanées et permettent l'utilisation d'un schéma d'injection de type basal-bolus.



Tableau 1. Classification des insulines utilisées en pédiatrie, toutes produites par génie génétique

NPH: Neutral Protamin Hagedorn.

* Pas recommandée avant 18 ans. Indication pédiatrique en cours d'évaluation.

** Durée pendant laquelle l'insuline a un effet de plus de 50%.

Insuline	Principe actif	Nom commercial	Début d'action	Pic Max.	Durée d'action
Rapides					
	Insuline humaine	Insuman Infusat	30 min		
	Insuline humaine	Huminsulin-Normal	30 min	2-4 h	6-8 h
	Insuline humaine	Actrapid	30 min	1-3 h	8 h
Analogues rapides					
	Lispro	Humalog	15 min	1-3 h	2-5 h
	Aspart	Novorapid	15 min	0,5-1,5 h	3-5 h
	Glulisine	Apidra*	10-20 min	1-2 h	3-4 h
Intermédiaires					
	NPH	Huminsulin-Basal	30-45 min	3-10 h	24 h
	NPH	Insulatard	1,5 h	4-12 h	24 h
Analogues lents					
	Glargine	Lantus	1-2 h	–	20-24 h
	Detemir	Levemir	1 h	3-4 h à 14 h**	24 h

L'insuline à action intermédiaire permet un schéma basé sur deux à trois injections/jour et son avantage certain est de pouvoir être mélangée sans précipitation.

Les analogues lents ont une variabilité journalière bien moindre que la *Neutral protamin hagedorn* (NPH).^{3,4} Ils s'utilisent selon un schéma basal-bolus et permettent une plus grande flexibilité des apports en HdC et des horaires des repas. La glargine est soluble et transparente, son pH est acide et elle précipite sous forme de cristaux dans le tissu sous-cutané. Il est recommandé par le fabricant de ne pas la mélanger, bien qu'il ait été montré qu'elle pouvait être mélangée aux analogues rapides sans affecter son profil d'action.⁵ La detemir nécessite généralement deux injections par jour. Elle est transparente et se lie après injection à l'albumine. Les analogues lents ne sont pas recommandés avant l'âge de six ans, mais l'efficacité de la glargine, chez l'enfant d'un à cinq ans, a été démontrée.⁶

Les insulines de longue durée d'action ne sont pas utilisées en pédiatrie, ni les insulines prémélangées, sauf dans des cas exceptionnels.

SCHÉMAS DE TRAITEMENT ET LEURS AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS

Le choix du type d'insulinothérapie va dépendre de l'âge de l'enfant, de son style de vie et bien sûr du choix personnel de l'enfant/adolescent et de ses parents. Le but est de s'approcher le plus possible de la physiologie (figure 1). L'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

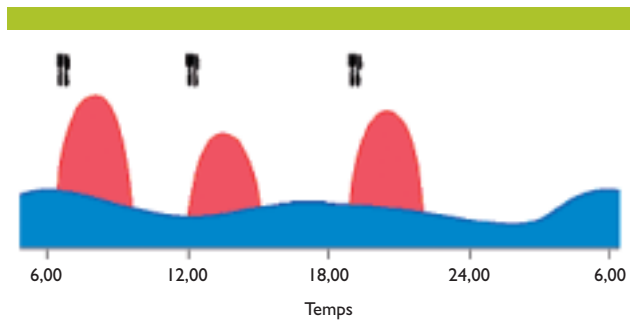


Figure 1. Profil de la sécrétion physiologique d'insuline sur 24 heures avec production basale (en bleu) et pics prandiaux (en rouge)

---- Profil de la sécrétion physiologique

☺ Repas

(Adapté selon www.disetronic-Roche.com).

a montré que le traitement intensifié chez l'adolescent par injections ou pompes diminuait les complications microvasculaires à long terme.⁷⁻¹⁰

Traitement conventionnel

Le traitement conventionnel (figure 2) ou le traitement conventionnel intensifié (figure 3) utilisent deux ou trois injections/jour d'insuline ou d'analogues rapides et deux injections/jour d'insuline intermédiaire (NPH).

Traitement intensifié

Le traitement intensifié de type basal/bolus (figure 4) utilise un analogue lent une fois/jour (glargine) en principe avant le coucher ou deux fois/jour (detemir) avec un analogue rapide pour couvrir les repas et les collations. Ce schéma permet un meilleur contrôle glycémique et moins d'hypoglycémies,¹¹⁻¹⁴ mais nécessite jusqu'à sept injections/jour.

Le traitement par la pompe à insuline sous-cutanée (CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion) (figure 5) permet la même flexibilité sans les nombreuses injections. Comparé aux injections multiples avec la NPH ou la glargine, il a montré un meilleur contrôle glycémique.¹⁵ Le cathéter

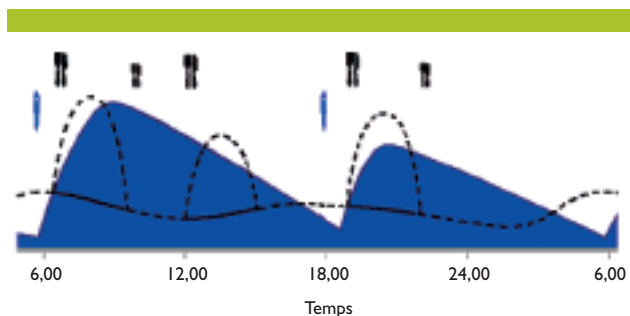


Figure 2. Traitement conventionnel avec deux injections par jour en principe NPH et insuline rapide

---- Profil de la sécrétion physiologique

☺ Repas

☺ Mélangé NPH et insuline rapide

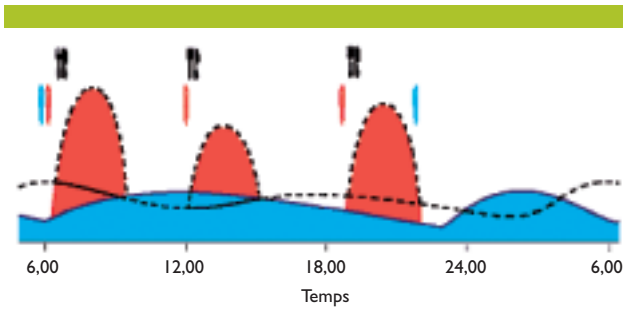


Figure 3. Traitement conventionnel intensifié avec trois ou quatre injections par jour

--- Profil de la sécrétion physiologique
 🍴 Repas
 | Insuline intermédiaire (NPH) ou analogue lent
 | Insuline rapide ou analogue rapide

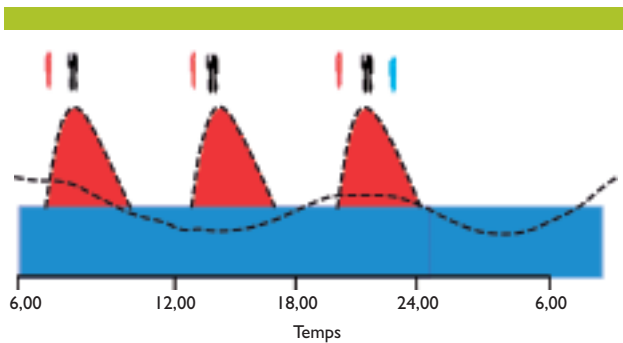


Figure 4. Traitement de type basal-bolus avec une à deux injections par jour d'analogues lent et une injection d'analogues rapide par repas

--- Profil de la sécrétion physiologique
 🍴 Repas
 | Insuline intermédiaire (NPH) ou analogue lent
 | Insuline rapide ou analogue rapide

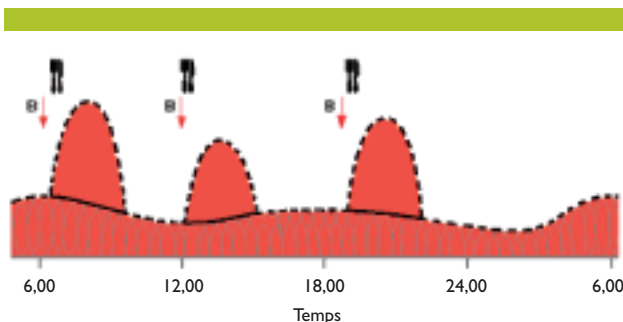


Figure 5. Traitement par pompe à insuline sous-cutanée (CSII), avec débit continu d'insuline rapide/analogues rapide et bolus (B) supplémentaires aux repas

--- Profil de la sécrétion physiologique
 🍴 Repas
 (Adapté selon www.disetronic- Roche.com).

doit être changé tous les deux à trois jours après une anesthésie locale (Emla) et les frais pour le patient sont plus élevés (tableau 2). Les bolus peuvent être délivrés instantanément, sur une durée déterminée ou en deux phases (bolus carré, bolus duo ou mixte). En cas de maladie, les adaptations temporaires du débit basal ont permis une meilleure gestion à domicile. La pompe peut être retirée ou débranchée, en principe pas plus d'une heure, lors d'activités physiques ou de baignades. La majorité des études s'intéressant à la qualité de vie ont montré un meilleur score avec la pompe.^{16,17}

Tableau 2. Frais pour un patient diabétique par an

Type de traitement	Frais totaux/an (CHF)	A la charge du patient Après déductions supplémentaires de 657.-/an pour les porteurs de pompe
Injections sans analogues lents	5400.-	540.-
Injections avec analogues lents	5900.-	590.-
Pompes		
Moyenne pour location pompe, cathéter, tubulures	2850 à 4220.-	0 à 275.-
Frais annexes		
Insuline, bandelettes, etc.	5117.-	512.-
Total	Soit 7967 à 9337.-	Soit 512 à 787.-

Depuis le 1^{er} janvier 2006, tous les taux de remboursement de la LiMA (position : 03.02), y compris la location de la pompe à insuline, ont été réduits.

Le patient porteur de pompe peut demander un remboursement supplémentaire de 1.80/jour, soit 657.-/an, sur présentation d'une ordonnance médicale.

Ces calculs sont faits sur la base de coûts d'utilisation moyenne recommandée: changement de cathéter tous les trois jours, de réservoir une fois par semaine, de piles une fois par mois.

HbA_{1c} et les complications au long terme

Les traitements conventionnels ou conventionnels intensifiés ne permettent qu'à 30-50%¹⁸ de la population diabétique pédiatrique d'atteindre l'HbA_{1c} recommandée. A Genève, seuls 4% des enfants n'ont que deux injections/jour. L'HbA_{1c} ne s'améliore pas en augmentant uniquement le nombre d'injections, mais la meilleure flexibilité et le comptage des HdC permettent une approche plus physiologique. Les dernières recommandations selon l'American Diabetes Association (ADA) sont indiquées dans le tableau 3. L'HbA_{1c} est fortement liée à la glycémie postprandiale et jusqu'à 50% des enfants présentent une hyperglycémie postprandiale > 16,6 mmol/l malgré une glycémie préprandiale satisfaisante.¹⁹ Les contrôles glycémiques postprandiaux sont donc également nécessaires.

L'enregistrement de la glycémie interstitielle en continu sur trois jours (CGMS : *Continuous glucose monitoring system*) (figures 6-8) est un outil très utile pour déceler ces fluctuations glycémiques méconnues.

L'incidence des hypoglycémies sévères est de 22,6/100/an selon une étude multicentrique portant sur plus de 6000 enfants.²⁰ Avec le schéma basal-bolus ou avec la pompe,



Tableau 3. Cible de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) selon l'âge

(Adapté selon l'American Diabetes Association (ADA), Diabetes Care 2005⁴²).

Groupe d'âge	HbA _{1c}	Commentaires
< 6 ans, préscolaires	< 8,5%, mais > 7,5%	Les risques d'hypoglycémies sont les plus importants ainsi que les séquelles
6-12 ans, prépubères	< 8%	Les risques d'hypoglycémies sont moindres ainsi que les complications
13-19 ans	< 7,5%	Les risques d'hypoglycémies sont moindres, mais varient beaucoup selon le développement de l'enfant. Si le risque d'hypoglycémie est faible, le but est HbA _{1c} < 7%
Adultes	< 7%	

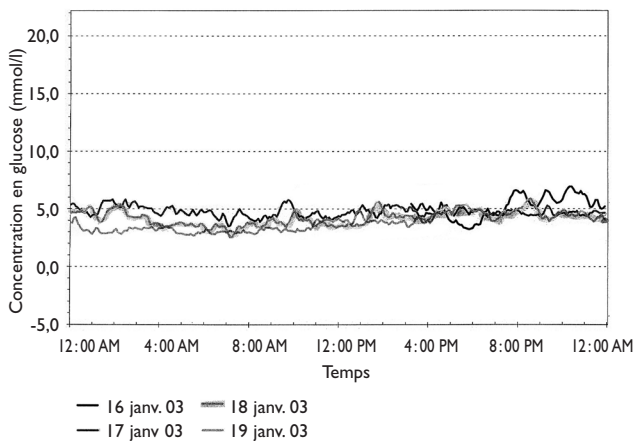


Figure 6. Mesure du glucose interstitiel en continu par Continuous glucose monitoring system (CGMS) sur trois jours chez un patient non diabétique

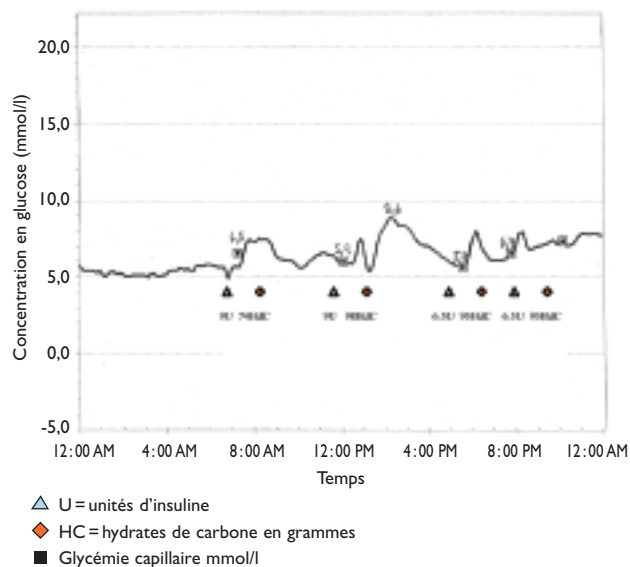


Figure 7. Continuous glucose monitoring system (CGMS) chez un patient diabétique bien contrôlé, traité par pompe à insuline sous-cutanée

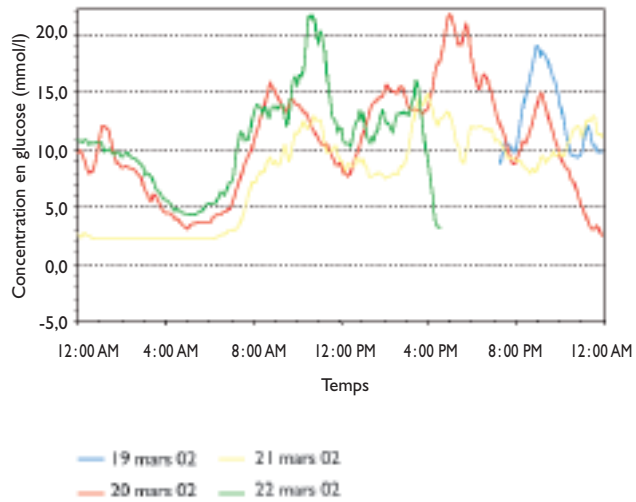


Figure 8. Continuous glucose monitoring system (CGMS) sur trois jours chez un patient diabétique traité par deux injections par jour

Hypoglycémies nocturnes répétées dès 4 h du matin et hyperglycémies postprandiales révélant le «mismatch» entre la prise de nourriture et la dose d'insuline.

les hypoglycémies ont diminué.^{12-14,21} Le contrôle des hypoglycémies reste une inquiétude majeure, sachant que près de 30% des enfants présentent des hypoglycémies nocturnes malgré une glycémie au coucher > 8,3 mmol/l¹¹ et que chez l'enfant de moins de cinq ans les épisodes d'hypoglycémies sévères peuvent entraîner des diminutions des performances cognitives.²²

L'alimentation de l'enfant diabétique est basée sur les mêmes recommandations que celles de l'enfant non diabétique. Le cholestérol LDL devrait être < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) et l'hypertension artérielle, étant liée au développement de complications micro- et macrovasculaires, doit être recherchée. La rétinopathie diabétique est déjà présente chez 9% des enfants avant l'âge de treize ans après au moins deux ans de diabète.²³ Selon le DCCT, le traitement intensifié a permis de diminuer le risque de nouvelle rétinopathie ainsi que sa progression.⁷ La prévalence de la thyroïdite auto-immune associée au diabète de type 1 est d'environ 17%,²⁴ alors que la prévalence de la coeliakie est estimée entre 1-16%.²⁵ La vaccination contre la grippe est recommandée chez l'enfant diabétique de type 1.²⁶

SITES ET MODES D'ADMINISTRATION

Seringue ou stylo

Plusieurs études mettent en évidence le besoin d'une approche adaptée de la technique d'injection à la pédiatrie.²⁷⁻²⁹ Pour diminuer les injections intramusculaires,³⁰ les recommandations sont d'évaluer la longueur de l'aiguille, l'épaisseur du tissu sous-cutané et de faire un pli cutané (tableau 4). Nous proposons, également, la possibilité de faire l'injection automatique à l'aide du B-D Automatic Injector, du Pen Mate ou de l'Insuflon. Le geste semble moins douloureux et l'enfant ne voit pas l'aiguille.



Tableau 4. Choix des aiguilles et techniques d'injection

Age de l'enfant	Corpulence	Aiguille recommandée	Pli cutané	Angle
< 5 ans		5 mm	Recommandé	90°
5-12 ans	Mince	5 mm	Recommandé	90°
	Normal	5-6 mm	Recommandé	90°
	Obèse	8 mm	Nécessaire	45°
Adolescent	Mince	5-6 mm	Recommandé	90°
	Normal	8 mm	Nécessaire	45° ou 90°
	Obèse	8 mm	Recommandé	45° ou 90°

Cathéter sous-cutané de la pompe à insuline

Différents modèles de cathéters ainsi que des outils pour l'insertion sont proposés par chaque marque de pompe. La technique est décrite dans le [tableau 5](#).

Tableau 5. Technique de pose du cathéter

Pose du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> – Lavage des mains obligatoire – Désinfection du site de ponction
Sites d'injection	<ul style="list-style-type: none"> – Enfant < 5 ans : fesses, face latéro-externe des cuisses, dos en sus et sous-épineux – Enfant > 5 ans : abdomen zone péri-ombilicale, fesses – En cas de lipodystrophie : exceptionnellement face latérale bras, au-dessus de la taille
Angle d'insertion	<ul style="list-style-type: none"> – 30-45° avec pli cutané, cathéter de 13 ou 17 mm selon épaisseur tissu sous-cutané – 90° avec ou sans pli cutané, cathéter de 6 ou 8 mm selon épaisseur tissu sous-cutané
Changement du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> – Tous les 3 jours au minimum – Si possible après la douche ou le bain – Éviter le changement le soir avant le coucher – Contrôler la glycémie 2 heures après la pose du cathéter – Si rougeur ou inflammation du point de ponction – Si hyperglycémies > 15 mmol/l sans explication 2 fois de suite – Si présence de corps cétoniques sans explication

RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

L'exercice physique entraîne une hypoglycémie chez plus de deux tiers des enfants, si la glycémie avant l'entraînement est inférieure à 7 mmol/l.³¹ Nous préconisons la prise de 15 g d'HdC toutes les 45-60 minutes. Avec la pompe, le débit basal peut être diminué temporairement et ceci aussi après l'arrêt de l'activité. En effet, la sensibilité à l'insuline reste élevée encore quelques heures après l'effort et les hypoglycémies nocturnes, après une activité dans la soirée, ne sont pas rares.³² Rappelons que l'activité physique minimum conseillée à tout enfant est au minimum de 30 à 60 minutes trois fois par semaine.

Au-delà d'une glycémie de 15 mmol/l deux fois de suite, nous proposons la mesure des corps cétoniques capillaires (Medisense Precision X-Ceed) et l'administration d'une dose d'insuline de correction. L'enfant, porteur de pompe à insuline, n'est pas à l'abri d'un problème technique (obstruction, bulles d'air) et au vu de l'absence d'insuline lente,

l'apparition de corps cétoniques peut débuter en moins d'une heure.

Un nouveau système de mesure de la glycémie interstitielle en temps réel (Guardian-RT) avec possibilité de régler des alarmes a fait son apparition sur le marché en 2006. Ce système de mesure est intéressant, mais imposant.

ÉDUCATION DE L'ENFANT ET DE SA FAMILLE

Les compétences et la prise en charge varient en fonction de l'âge ([tableau 6](#)). Dans un premier temps, l'équipe va transmettre les connaissances pour assurer la sécurité de l'enfant à son retour à domicile. L'enseignement est ensuite développé au fur et à mesure des consultations. L'enfant peut rapidement réaliser différents gestes (glycémies, injections...), par contre il ne doit pas engager sa responsabilité dans le traitement trop précocement, car celle-ci, en raison de la lourdeur ressentie, peut entraîner un état dépressif.

L'AVENIR

La prise en charge des enfants diabétiques ne cesse de s'améliorer avec le perfectionnement des techniques de

Tableau 6. Compétences de l'enfant en fonction de l'âge

Age	Tâches	Connaissances et attitudes
< 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Protéger le site d'injection du cathéter – Faire appel à un proche si la pompe se déconnecte – Accommoder sa pompe selon ses vêtements – Préparation matériel d'injections 	<ul style="list-style-type: none"> – Refus – Jeu
8-10 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Déconnecter la pompe et la donner à un adulte – Reconnecter la pompe avec l'aide d'un adulte – Insérer le cathéter sous surveillance d'un adulte – Activer un bolus sous surveillance d'un adulte – Préparer les stylos/seringues et sélectionner la dose d'insuline sous surveillance d'un adulte 	<ul style="list-style-type: none"> – Reconnaît les valeurs glycémiques hautes et basses – Peut corriger une hypoglycémie – Refus
11-12 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Savoir protéger la pompe pendant les activités physiques – Être responsable de la pompe quand elle est déconnectée – Déconnecter et connecter la pompe sans surveillance – Préparation complète des stylos/seringues d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> – Peut commencer les calculs des doses d'insuline et des glucides – Comprend le rôle de l'exercice physique et adapte les doses d'insuline
13-15 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Programmer le débit de base sous surveillance – Suspender le débit de base sans surveillance – Autonome avec les injections 	<ul style="list-style-type: none"> – Commence les calculs des doses de correction à l'aide du guide de dosage – Calcule les bolus en fonction de la glycémie et des glucides – Comprend et anticipe les doses d'insuline en fonction des variations journalières



traitement. Beaucoup d'espoir est mis dans la recherche sur la prévention de la perte des cellules β fonctionnelles. Les études sur la prévention primaire (études TRIGR³³ et BABYDIET³⁴) ont pour but d'évaluer si l'éviction de certains antigènes alimentaires pourrait freiner l'apparition du diabète. Une étude multicentrique (POINT) consistant en l'administration d'insuline PO/IntraNasal chez les enfants âgés de deux-sept ans, avec une anamnèse familiale positive pour un diabète de type 1, va bientôt débiter.³⁵ L'idée est que chez les enfants avec un génotype à haut risque, le développement du diabète soit freiné, par l'exposition à de l'insuline exogène et l'induction d'une tolérance (immunomodulation).^{36,37} Le génotype le plus à risque pour le diabète de type 1 sont les allèles HLA DR3/4-DQ8.³⁸

La prévention tertiaire par inhibition de l'auto-immunité médiée par les cellules T a été évaluée par l'utilisation d'anticorps (AC) anti CD3 dès que le diagnostic de diabète a été posé.³⁹ Cette étude a montré qu'un traitement bref avec les AC anti CD3 préservait la fonction des cellules β résiduelles pendant au moins dix-huit mois.

Le traitement par insuline inhalée de type rapide est également en cours d'évaluation et les premiers résultats chez l'adulte semblent satisfaisants du point de vue du contrôle glycémique,⁴⁰ mais les risques au long terme sur les fonctions pulmonaires et l'immunité sont encore à préciser.⁴¹

Les pompes à insuline sous-cutanée associées à la mesure de la glycémie en temps réel vont permettre d'utiliser un système fermé, qui est certainement le prototype du futur «pancréas artificiel».

Implications pratiques

- > L'insulinothérapie doit être adaptée en fonction de l'âge de l'enfant et des possibilités de son entourage
- > La pompe à insuline sous-cutanée est le traitement de choix chez le petit enfant
- > Le système de traitement basal-bolus permet une grande liberté des horaires et des apports en HdC, mais engendre un grand nombre d'injections
- > Les hypoglycémies sont un souci majeur, surtout chez l'enfant de moins de cinq ans
- > Les objectifs glycémiques sont à adapter en fonction de l'âge et la cible d'HbA_{1c} diminue avec la croissance

Adresses

Drs Mirjam Dirlwanger et Valérie M. Schwitzgebel
Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques
Département de pédiatrie
Luz Perrenoud et Montserrat Castellsague-Perolini
Infirmières spécialistes cliniques en diabétologie
Direction des soins
HUG, 1211 Genève 14
Mirjam.Dirlwanger@hcuge.ch
Valerie.Schwitzgebel@hcuge.ch
Luz.Perrenoud@hcuge.ch
Montserrat.Castellsague@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Eurodiab ace Study Group. *Lancet* 2000;355:873-6.
- 2 Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Switzerland: Steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001;44:286-9.
- 3 Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
- 4 Robertson K, Schoenle EJ, Gucev Z, et al. Benefits of insulin Detemir over NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes: Lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 2004;51:A144.
- 5 Kaplan W, Rodriguez LM, Smith OE, et al. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004;27:2739-40.
- 6 Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6:150-4.
- 7 DCCT. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications trial. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
- 8 DCCT. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
- 9 DCCT. 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.
- 10 White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-12.
- 11 Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002;141:625-30.
- 12 Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003;143:737-40.
- 13 Murphy NP, Keane SM, Ong KK, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26:799-804.
- 14 Hathout EH, Fujishige L, Geach J, et al. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:801-6.
- 15 Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.
- 16 * Kaufman F, Halvorson M, Carpenter S, et al. Insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum* 2001;14:84-9.
- 17 Juliusson PB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Sovik O. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2006;95:1481-7.
- 18 Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-7.
- 19 Boland E, Monsod T, Delucia M, et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1858-62.
- 20 * Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial – a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005;164:73-9.
- 21 Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, et al. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
- 22 Hershey T, Perantie DC, Warren SL, et al. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2372-7.
- 23 Fairchild JM, Hing SJ, Donaghue KC, et al. Prevalence and risk factors for retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Med J Aust* 1994;160:757-62.



- 24** Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:27-31.
- 25** Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.
- 26** American Academy of Pediatrics: Influenza. Red Book Report of the committee on Infectious Diseases 2003;26:382-7.
- 27** Chiarelli F, Severi F, Damacco F, et al. Needle length influence on insulin leakage and pain perception in children and adolescents with diabetes. *Diabetes* 2001;50:A432.
- 28** Hofman PL, Peart JM, Holt J, et al. Angled 6 mm needles and a pinch technique dramatically reduce intramuscular injections in children. *Diabetologia* 2002;45:A283.
- 29** Annersten M, Frid A. Insulin pens Dribble from the tip of the needle after injection. *Practical Diabetes Int* 2000;17:109-11.
- 30** Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, et al. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children. Are we injecting where we think we are? *Diabetes Care* 1996;19:1434-6.
- 31** Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006;29:2200-4.
- 32** MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987;10:584-88.
- 33** Tiittanen M, Paronen J, Savilahti E, et al. Dietary insulin as an immunogen and tolerogen. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:538-43.
- 34** Schmid S, Buuck D, Knopff A, et al. AG. BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. *Diabetologia* 2004;47:1130-1.
- 35** Ziegler AG. The State of the Art in Preventing type 1 Diabetes. Société suisse d'endocrinologie et diabétologie, Annual Meeting, 2006.
- 36** Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The diabetes prevention trial – type 1. *Diabetes Care* 2005;28:1068-76.
- 37** Cernea S, Herold KC. Drug insight: New immunomodulatory therapies in type 1 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:89-98.
- 38** Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14074-9.
- 39** Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;352:2598-608.
- 40** Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: A 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005;28:1630-5.
- 41** Teeter JG, Riese RJ. Dissociation of lung function changes with humoral immunity during inhaled human insulin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1194-200.
- 42** ** Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186-212.

* à lire

** à lire absolument