



UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Équilibre glycémique et qualité de vie des adolescents diabétiques de type 1 sous insuline *Mix le midi*.**

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2016 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Natacha Dillies**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Régis COUTANT**

**Monsieur le Professeur François DUBOS**

**Monsieur le Docteur Jacques WEILL**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Iva GUEORGUIEVA**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Table des matières

<b>Avertissement.....</b>	<b>2</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>12</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>13</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>15</b>
I.Épidémiologie :	15
II.Traitement du diabète, les différents types d'insuline :	15
A.Analogues de l'insuline d'action rapide :	16
B.Analogues de l'insuline d'action lente :	16
C.Mélange d'insuline dit « Mix » :	17
D.Utilisation des mélanges d'insuline dit « Mix » dans la population pédiatrique :	17
III.Diabète de type 1 et adolescence :	18
IV.L'hémoglobine glyquée, reflet de l'équilibre glycémique :	19
V.Objectifs de l'étude :	20
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>21</b>
I.Matériels :	21
A.Type d'étude :	21
B.Population :	21
1. Critères d'inclusion :	21
2.Critères d'exclusion :	21
II.Méthodes :	22
A.Base de données :	22
B. Recueil de données :	22
C.Définition des paramètres recueillis :	23
1.Les paramètres de l'équilibre du diabète :	23
2.Echelle de qualité de vie : PedsQL TM, module diabète, version 3.0 adapté aux adolescents de 13 à 18 ans :	23
3.Facteurs de confusion :	24
D.Analyse statistique :	24
<b>Résultats.....</b>	<b>27</b>
I.Caractéristiques générales de la population étudiée :	27
A.Données générales :	27
B.Caractéristiques générales de la population étudiée.....	28
C.Caractéristiques spécifiques de la population étudiée :	29
1.Moyennes d'HbA1c de la population étudiée :	29
2. Activité physique :	30
3.Grignotage :	30
4.Contrôle du poids :	30
5. Goûter :	31
6.Insulinothérapie :	31
7.Lecteurs de glycémie :	31
8.Échelle qualité de vie: score PedsQL TM module diabète version 3.0 :.....	32
II.Critère de jugement principal : équilibre du diabète en fonction du type de schéma d'insulinothérapie (« Mix », « goûter », « classique ») :.....	32
III.Critères de jugement secondaire : Équilibre glycémique à 16h et 19h en fonction des 3 schémas d'insulinothérapie (« Mix », « goûter », « classique ») :..	34
A.Équilibre glycémique à 16h :	34
B.Équilibre glycémique à 19h :	35

---

IV.Critère de jugement secondaire :Échelle qualité de vie: score PedsQL TM module diabète version 3.0 en fonction des 3 schémas d'insulinothérapie (« Mix » « goûter », « classique ») :.....	36
<b>Discussion.....</b>	<b>37</b>
I.Discussion :.....	37
II.Limites :.....	42
III.Perspectives :.....	43
<b>Conclusion.....</b>	<b>45</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>47</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>52</b>
Annexe 1 : Formulaire de consentement et questionnaire de recueil .....	52
Annexe 2 : Échelle PedsQL TM de qualité de vie.....	56
Annexe 3 : Questionnaire médecin pour vérification des critères d'inclusion.....	61
Annexe 4 : Fiche de recueil des données sur dossier :.....	62
Annexe 5 : Lettre d'information :.....	64

## Liste des abréviations

AJD	Association des jeunes diabétiques
Asp	Asparagine
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
Gly	Glycine
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
Lys	Lysine
MCU-PH	Maître de Conférence Universitaire- Praticien Hospitalier
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
PedsQL	Échelle pédiatrique de score de qualité de vie
Pro	Proline
UI	Unités Internationales

## Résumé

**Contexte:** Les mélanges d'insuline dit « *Mix* » contenant en une seule injection un analogue d'action rapide et un analogue d'action intermédiaire sont couramment utilisés à midi chez les adolescents diabétiques de type 1 pour obtenir une couverture insulinique au goûter sans injection supplémentaire. Aucune étude n'a évalué les insulines *Mix* dans cette indication chez l'adolescent.

**Méthode:** Cette étude rétrospective incluait les adolescents diabétiques de type 1 sous insulinothérapie discontinue définis comme observants suivis à Lille, Lens et Cambrai. Un questionnaire était remis à l'adolescent en consultation et les données du lecteur glycémique étaient téléchargées. L'objectif principal était d'évaluer l'impact sur l'équilibre glycémique (Hémoglobine glyquée, HbA1c) d'une injection d'insuline *Mix* le midi (schéma « *Mix* ») à un schéma « classique » à 3 injections quotidiennes d'insuline rapide (matin, midi et soir) et à un schéma « intensif » comportant 4 injections d'insuline rapide quotidienne (matin, midi, goûter et soir). Les objectifs secondaires étaient de comparer l'équilibre glycémique à 16h et 19h et la qualité de vie par l'échelle PedsQL.

**Résultats :** Il était inclus 44 patients d'âge moyen  $15,5 \pm 1,4$  dont 24 garçons. La durée moyenne d'évolution du diabète était de  $6,8 \pm 3,7$  ans et la dose d'insuline quotidienne était de  $1,06 \pm 0,23$  UI/kg/jour. L'HbA1c moyenne en 2015 était de  $7,94 \pm 1,09\%$ . Il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes « *Mix* », « classique » et « intensif » concernant l'HbA1c à 3 mois ( $p=0,19$ ), les moyennes glycémiques à 16h ( $p=0,1905$ ) et 19h ( $p=0,3506$ ) et le score de qualité de vie ( $p=0,8$ ). L'équilibre glycémique sous *Mix* ne semblait pas optimal (HbA1c à  $7,9\% \pm 1,13\%$  et moyennes glycémiques à 16h à  $176 \text{ mg/dL} \pm 60 \text{ mg/dL}$  et à 19h à  $225 \text{ mg/dL} \pm 66 \text{ mg/dL}$ ). La meilleure HbA1c semblait être avec le schéma classique :  $7,4\% \pm 1,16\%$ . Le score PedsQL total était de 72,84%.

**Conclusion :** Nous ne pouvons recommander l'utilisation des insulines *Mix* le midi pour couvrir les besoins insuliniques du goûter. Nous proposons le passage à la pompe à insuline si nécessité d'intensification du traitement, si cela n'est pas possible, il semble judicieux d'intensifier le schéma classique plutôt que d'ajouter une injection au goûter qui pose des problèmes de compliance.

## **Introduction**

### **I. Épidémiologie :**

Le diabète de type 1 est une pathologie auto-immune caractérisée par une destruction des cellules Bêta pancréatiques responsable d'une insulino-déficience avec pour conséquence une hyperglycémie chronique. C'est une des pathologies chroniques la plus fréquente chez l'enfant (1). Dans le monde, 80 000 enfants de moins de 15 ans développent cette pathologie chaque année, en tout 500 000 enfants vivent avec un diabète de type 1 dont 26 % en Europe (2). L'incidence de cette pathologie est en augmentation en Europe et dans les pays occidentalisés de 3,2 % par an au cours des années 1990 soit un doublement dans presque tous les pays d'Europe. Ainsi en France, le taux annuel de nouveaux cas chez les moins de 20 ans est passé de 7,4/100 000 à 9,5/100 000 soit un accroissement de 3,7 %. Ce qui en fait un problème de santé publique (3). Le traitement du diabète auto-immun est l'insuline.

### **II. Traitement du diabète, les différents types d'insuline :**

L'insuline humaine est un polypeptide formée de 2 chaînes A et B sous forme d'un hexamère. La dissociation de l'hexamère en dimère et monomère constitue la forme active de l'insuline. Les insulines ont d'abord été extractives (pancréas de porc) puis successivement purifiées, humanisées (avec structure rendue identique à l'insuline humaine) et enfin synthétiques (obtenues par génie génétique). Le traitement actuel des diabètes insulino-prives se fait par des analogues de l'insuline humaine. Ces analogues sont des insulines synthétiques ayant une modification de la séquence d'acide-amino comparativement à l'insuline humaine, modifiant ainsi leur pharmacodynamie. Ils sont délivrés soit par infusion sous cutanée continue (pompe à



insuline) soit par plusieurs injections sous cutanées quotidiennes et dans de très rares cas (jamais chez l'enfant) par des pompes implantées en intra péritonéal. Le schéma thérapeutique le plus fréquent en injection sous cutanée est un schéma de type basal-bolus dans lequel sont réalisées des injections d'analogues d'action rapide lors des repas et une à deux injections d'analogues d'action lente par 24h pour couvrir les besoins de base en insuline (périodes inter prandiales).

### **A. Analogues de l'insuline d'action rapide :**

Les analogues de l'insuline d'action rapide ont été développés par substitutions d'acides aminés dans des régions n'affectant pas l'activité biologique mais accélérant la dissociation de l'hexamère vers la forme monomérique afin de se rapprocher de l'action physiologique de l'insuline. Parmi les analogues d'action rapide, trois analogues sont utilisés en pédiatrie. L'insuline « lispro » Humalog® (Laboratoire Eli Lilly) comporte une inversion de deux acides aminés en C-terminal de la chaîne B de l'insuline (Pro B28 Lys B29). L'analogue asparte NovoRapid® (Laboratoire Novo Nordisk) comporte une substitution d'acide aminé en B28 (Pro remplacé par Asp) qui introduit une charge négative. Apidra® (Laboratoire Sanofi-Aventis), insuline glulisine comporte une substitution de l'acide aspartique en position B3 de l'insuline humaine par la lysine et de la lysine en position B29 par l'acide glutamique. Leur délai d'action est de 5 à 15 minutes avec un pic d'action à 30-90 minutes et leur durée d'action est de 4 à 6h.

### **B. Analogues de l'insuline d'action lente :**

Les analogues lents utilisés en pédiatrie sont la Lantus® (Insuline « glargine ») et la Levemir® (Insuline « détémir »). La Lantus® est formée par addition de deux arginines en C-terminal de la chaîne B et remplacement de l'asparagine en C-terminal de la chaîne A par une glycine (Gly[A<sup>21</sup>]Arg[B<sup>31</sup>]Arg[B<sup>32</sup>]-insuline). Cela modifie le point isoélectrique de la molécule afin d'obtenir dans le tissu sous-cutané une importante polymérisation de la molécule de glargine qui se dépolymérise progressivement après l'injection afin d'obtenir une durée d'action de 20 à 24 heures. La Levemir® est formée par adjonction d'un acide gras à la lysine B<sup>29</sup> et le retrait de la thréonine en B<sup>30</sup> (9LYS [B<sup>29</sup>]- tétradécanoyle des [B<sup>30</sup>]-insuline). Cette modification

favorise la liaison réversible de l'insuline « détémir » à l'albumine responsable d'une durée d'action prolongée, nécessitant 1 à 2 injections quotidiennes <sup>a</sup> (4–6).

### **C. Mélange d'insuline dit « Mix » :**

Parmi, les analogues de l'insuline utilisés en thérapeutique, il existe des mélanges dit « Mix » qui contiennent en une seule injection différentes proportions fixes d'un analogue d'action rapide et d'un analogue d'action intermédiaire lié à la protamine. L'objectif est d'avoir l'effet combiné de l'insuline basale et prandiale en une seule injection.

Sur le marché français, il existe actuellement deux formes d'insulines *Mix* : Novomix® (Laboratoire Novo Nordisk) et Humalog Mix® (Laboratoire Eli Lilly). Novomix® est une suspension biphasique d'insuline asparte analogue à action rapide. Une partie de l'insuline asparte est liée à la protamine pour allonger sa durée d'action (8 à 9 heures environ). La suspension contient de l'insuline asparte à action rapide et à action intermédiaire lié à la protamine dans un rapport de 30/70 (*NovoMix* 30), de 50/50 (*NovoMix* 50) ou de 70/30 (*NovoMix* 70). L'humalog Mix® 25 ou 50 (Laboratoire Eli Lilly) contient respectivement 25 ou 50 % d'insuline lispro d'action rapide associée à 75 ou 50 % d'insuline lispro d'action intermédiaire liée à la protamine (7).

Ces insulines mises sur le marché dans les années 2000, ont été initialement conçues pour les diabétiques de type 2 qui ont une insulinosécrétion persistante. L'objectif de ces insulines *Mix* est de mimer un schéma basal-bolus en limitant le nombre d'injections quotidiennes. Chez les sujets diabétiques de type 2, elles limiteraient les hypoglycémies tout en couvrant les hyperglycémies post et inter prandiales. Elles amélioreraient l'équilibre glycémique (taux d'hémoglobine glyquée) (HbA1c) (8–12).

### **D. Utilisation des mélanges d'insuline dit « Mix » dans la population pédiatrique :**

Historiquement, chez l'enfant les insulines *Mix* étaient utilisées en schéma unique (2 ou 3 injections / jour), mais une étude observationnelle réalisée par l'Association d'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD) entre 1998 et 2007 sur 7206 enfants et adolescents participant à des séjours thérapeutiques en France, mettait en

<sup>a</sup> Référence eVidal 2016 [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr)

évidence une utilisation des insulines *Mix* en schéma unique en diminution de 33 à 7 % de leur population alors que les schémas basal bolus avaient augmenté de 13 à 52% (13).

Actuellement, chez l'enfant avec diabète de type 1, ces mélanges d'insuline sont utilisés par certaines équipes pour l'injection de midi chez les pré – adolescents et adolescents dans le but d'obtenir une couverture insulinaire du goûter sans injection supplémentaire.

A ce jour et à notre connaissance, aucune étude ne compare l'équilibre glycémique des patients traités par une injection d'insuline *Mix* à midi en les comparant à ceux traités par une injection d'analogue rapide à midi et au goûter et ceux, traités par analogue rapide à midi et n'ayant pas d'injection au goûter (Tableau 1).

Tableau 1: Différents schémas thérapeutiques d'insulinothérapie sous injection.

	Matin	Midi	Goûter	Soir
Schéma « intensif » avec injection au goûter	Insuline Rapide	Insuline Rapide	Insuline Rapide	Insuline Rapide/Lente
Schéma « <i>Mix</i> »	Insuline Rapide	Insuline <i>Mix</i>		Insuline Rapide/Lente
Schéma « classique » sans injection au goûter	Insuline Rapide	Insuline Rapide		Insuline Rapide/Lente

### III. Diabète de type 1 et adolescence :

L'adolescence est une période charnière concernant l'adhésion thérapeutique. C'est une période de changement physique et physiologique entre l'enfance et l'âge adulte qui se caractérise par une détérioration du contrôle métabolique du diabète par le biais de multiples facteurs : insulino-résistance induite par les changements hormonaux de la puberté, erreurs diététiques, faible adhérence au traitement, comportement à risque, troubles des conduites alimentaires dans les stratégies de

contrôle du poids surtout chez la fille. Dans le but d'améliorer la compliance aux traitements et par ce biais l'équilibre glycémique lui-même, certains médecins d'enfants utilisent des insulines *Mix* pour diminuer le nombre d'injections quotidiennes (2,14).

L'efficacité de cette pratique largement répandue n'ayant jamais été évaluée, dans cette étude, nous avons pour objectifs d'évaluer l'équilibre glycémique, mais également l'observance et la qualité de vie selon les 3 différents schémas thérapeutiques énoncés plus haut.

#### **IV. L'hémoglobine glyquée, reflet de l'équilibre glycémique :**

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le critère essentiel de l'équilibre glycémique sur lequel est basée la surveillance des patients diabétiques. Elle est le reflet du niveau glycémique moyen des 3 derniers mois. De par sa formation irréversible et son accumulation dans les globules rouges pendant les 120 jours de leur durée de vie, l'HbA1c reflète fidèlement les variations de l'équilibre glycémique des trois mois précédents. Sous réserve d'un dosage fiable, l'HbA1c est un paramètre sûr et reproductible. L'HbA1c est souvent dosée en biologie délocalisée, notamment en milieu hospitalier. Cette pratique permet l'obtention d'un résultat au cours de la consultation et favorise une prise en charge efficace (15). Ce qui est le cas en consultation de pédiatrie dans nos différents centres (Lille, Lens, Valenciennes, Dunkerque et Cambrai), un dosage de l'HbA1c est réalisé en routine sur prélèvement capillaire pour refléter l'équilibre glycémique des 3 derniers mois. La connaissance du taux d'HbA1c lors de la consultation permet une meilleure adaptation du traitement, une motivation plus efficace et un meilleur confort du patient (16).

L'étude américaine DCCT « Diabetes control and complications trial » a déterminé qu'une HbA1c inférieure à 8 % est associée à une réduction significative des complications microangiopathiques à moyen et long termes (17). Or dans la population pédiatrique française, seulement 15 % des enfants diabétiques qui sont suivis par des spécialistes du diabète et dont les familles ont un statut socio-économique favorable ont une HbA1c inférieure ou égale à 7 % quelque soit

l'intensité du schéma thérapeutique (2,3,4 injections ou plus, voire pompes à infusion sous cutanée continue)(18).

Dans le diabète et tout particulièrement à l'adolescence, trouver un meilleur compromis entre un contrôle glycémique satisfaisant et un schéma thérapeutique le moins lourd possible est un enjeu essentiel.

## **v. Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact sur l'équilibre glycémique (HbA1c) du diabète d'une injection d'insuline *Mix* à midi (schéma dit « Mix ») par rapport à un schéma classique comportant trois injections d'insuline rapide (matin, midi et soir) et à un schéma dit « intensif » ou « goûter » comportant quatre injections d'insuline rapide (matin, midi, goûter et soir).

Les objectifs secondaires sont de comparer l'équilibre glycémique quotidien à l'aide des moyennes glycémiques et écart type à 16h et 19h et la qualité de vie par l'échelle PedsQL<sup>™</sup>, module diabète, version 3.0 adapté aux adolescents de 13 à 18 ans dans les trois groupes formés (Schéma « *Mix* », schéma « classique » et schéma « goûter »)

La population étudiée sont les adolescents diabétiques de type 1 sous insulinothérapie discontinue, définis comme observants et suivis par un spécialiste dans 5 services pédiatriques du Nord – Pas-de-Calais (Lille, Cambrai, Valenciennes, Dunkerque et Lens).

## Matériels et méthodes

### I. Matériels :

#### A. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude longitudinale, rétrospective, multicentrique, descriptive et non interventionnelle.

#### B. Population :

La population étudiée était les adolescents diabétiques de type 1 sous insulinothérapie discontinue, définis comme observants et suivis par un spécialiste dans 5 services pédiatriques du Nord – Pas-de-Calais (Lille, Cambrai, Valenciennes, Dunkerque et Lens).

##### 1. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient :

- Adolescents nés entre 1997 et 2002
- Puberté débutée (développement mammaire S2 selon les stades de Tanner chez la fille et testicules mesurant au minimum 4 mL chez le garçon)
- Diabète auto-immun évoluant depuis au moins un an
- HbA1c inférieure à 10 %
- Accord écrit des parents et de l'adolescent
- Suivi depuis au moins 6 mois dans les centres suivants : Lille, Lens, Cambrai, Dunkerque et Valenciennes.
- Sous insulinothérapie discontinue par injection.

##### 2. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient :

- Refus de l'adolescent

- Absence d'accord parental
- Absence de dispositif de téléchargement de la mémoire du lecteur de glycémie capillaire
- Absence de lecteur glycémique avec mémoire
- Pathologies associées pouvant interférer avec le diabète
- Patients ayant d'importantes difficultés d'observance et un diabète très déséquilibré (HbA1c > 10%)

## **II. Méthodes :**

### **A. Base de données :**

Les dossiers cliniques étaient sélectionnés à partir des patients suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique dans les centres hospitaliers suivants : Lille, Lens, Cambrai, Valenciennes et Dunkerque.

### **B. Recueil de données :**

Le recueil de données était réalisé par l'intermédiaire :

- d'un questionnaire rempli par l'adolescent à l'aide de ses parents concernant le schéma actuel d'insulinothérapie, les habitudes de vie notamment concernant le goûter (Annexe 1)
- du questionnaire PedsQL<sup>™</sup>, module diabète, version 3.0 adapté aux adolescents de 13 à 18 ans (Annexe 2)
- d'une feuille remplie par le médecin pour vérifier les critères d'inclusion (Annexe 3)
- d'une feuille de recueil des données à partir de l'étude des dossiers pour les données descriptives (HbA1c depuis 2013 et modifications de schéma thérapeutique) (Annexe 4)
- des données téléchargées à partir des mémoires des lecteurs glycémiques (moyennes et écart type des glycémies à 16h et 19h).

L'ensemble de ces documents ainsi qu'une fiche d'information (Annexe 5) étaient distribués lors d'une consultation d'endocrinologie pédiatrique ou d'une hospitalisation programmée. Un consentement écrit était également recueilli.

Le recueil de donnée avait lieu du 01/08/15 au 02/04/2016 pour le centre hospitalier de Lille et du 01/10/15 au 02/04/2016 pour les autres centres hospitaliers (Cambrai, Lens, Dunkerque et Valenciennes.)

### **C. Définition des paramètres recueillis :**

#### **1. Les paramètres de l'équilibre du diabète :**

Les paramètres de l'équilibre du diabète recueillis étaient :

- l'HbA1c des 3 et 6 mois
- les moyennes glycémiques et écart type sur 3 mois des glycémies à 16h et 19h à partir des données téléchargées sur les lecteurs de glycémie.

Les HbA1c étaient soit prélevées sur place par ponction capillaire lors de la consultation sur automate avec dosage en temps réel (DCA Vantage™ Siemens® par technique d'immuno-inhibition) à Lille, soit réalisées en laboratoire de ville avant la consultation pour les autres centres hospitaliers.

#### **2. Echelle de qualité de vie : PedsQL™, module diabète, version 3.0 adapté aux adolescents de 13 à 18 ans :**

Le score de qualité de vie PedsQL™, module diabète, version 3.0 adapté aux adolescents de 13 à 18 ans est distribué à titre gratuit en français dans le cadre des travaux de thèse par la société MAPI RESEARCH TRUST. Les scores de qualité de vie initialement conçu en anglais possèdent des modules spécifiques de maladie chronique telle que le diabète.

Ce score de qualité de vie est composé de 28 items comprenant 5 dimensions (Diabète, traitement 1, traitement 2, inquiétude, communication). La cotation des items est réalisé par l'adolescent de 0 (« jamais ») à 4 (« presque toujours »). Les scores sont ensuite inversés et transformés linéairement en une échelle de 0 à 100 comme suit :

- jamais = 0 = 100
- presque jamais = 1 = 75
- parfois = 2 = 50



- souvent = 3 = 25
- presque toujours = 4 = 0

Plus le score total est élevé, meilleur est la qualité de vie. Cela permet ensuite une comparaison entre différents groupes (19).

### **3. Facteurs de confusion :**

Les facteurs de confusion relevés étaient les suivants :

- Durée d'évolution du diabète
- Sexe
- Conduite restrictive vis à vis de l'alimentation
- Heure du goûter
- Utilisation de plusieurs lecteurs de glycémie

#### **D. Analyse statistique :**

Le recueil des données descriptives et la réalisation des graphiques étaient réalisés à l'aide du logiciel Excel.

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel statistique JMP Pro 9.02 (SAS), à la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille par le Docteur Francis VASSEUR (MCU-PH).

Les variables numériques (HbA1c, moyennes glycémiques à 16h, 19h, score de qualité de vie PedsQL...) étaient comparées entre les types de traitement (Schéma classique, *Mix* ou goûter), au moyen du test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les comparaisons deux à deux des variables numériques étaient réalisées au moyen du test HSD (Honestly Significant difference ) de Tukey-Kramer. Les comparaisons de variables numériques à des temps différents de la prise en charge étaient réalisées par le test non paramétrique de Wilcoxon sur données appariées. Les données de fréquences étaient comparées entre les types de traitement (Schéma classique, *Mix* ou goûter), au moyen du test de chi<sup>2</sup>. Le seuil de significativité (*p*) retenu était de 0,05.



## Résultats

### I. Caractéristiques générales de la population étudiée :

#### A. Données générales :

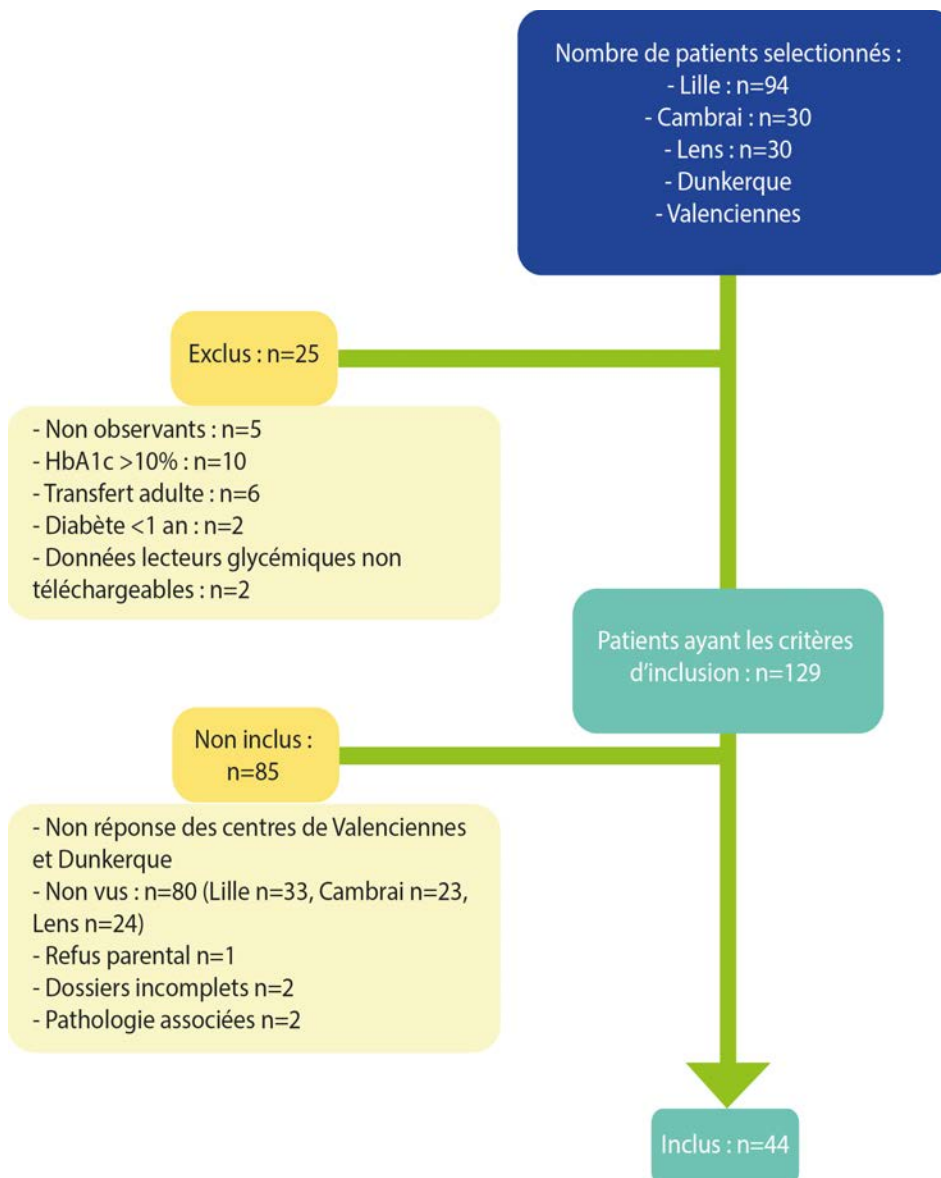


Figure 1 : Flow chart

Les centres de Valenciennes et Dunkerque n'effectuant aucun recueil étaient exclus.

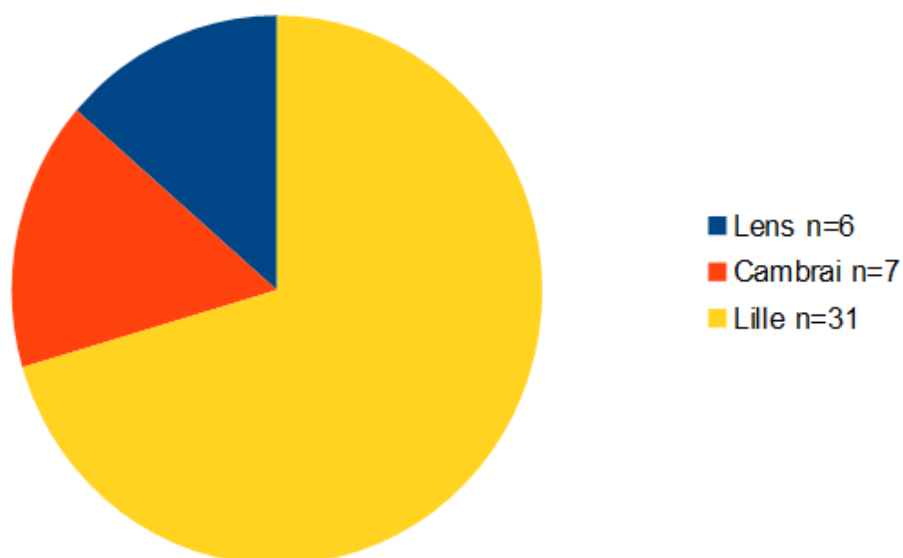


Figure 2: Nombre de patients par centre

Les patients étaient issus dans 70,5 % des cas du centre Lillois (Figure 2)

## B. Caractéristiques générales de la population étudiée

Parmi les 44 patients, 24 patients étaient de sexe masculin. Cinq patients étaient sous insulinothérapie fonctionnelle. Six patients étaient sous insuline basale de type détémir en 2 injections et le reste de la population étaient sous insuline glargine en 1 injection quotidienne. Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population étudiée :

	Moyenne ± Écart- Type	Médiane	Minimal	Maximal
Age à l'inclusion (année)	15,5 ± 1,4	15,3	13,1	18
Poids (kg)	57,88 ± 11,82	58,25	36	92
Taille (m)	1,65 ± 0,09	1,65	1,51	1,88
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,05 ± 3,43	20,36	15,74	30,74
Durée d'évolution du diabète (année)	6,8 ± 3,7	6,8	1,6	16,1
Dose d'insuline par jour (UI)	60,8 ± 18,4	56	34	118
Dose d'insuline quotidienne par kg ( UI/kg/jour)	1,06 ± 0,23	1,03	0,6	1,5

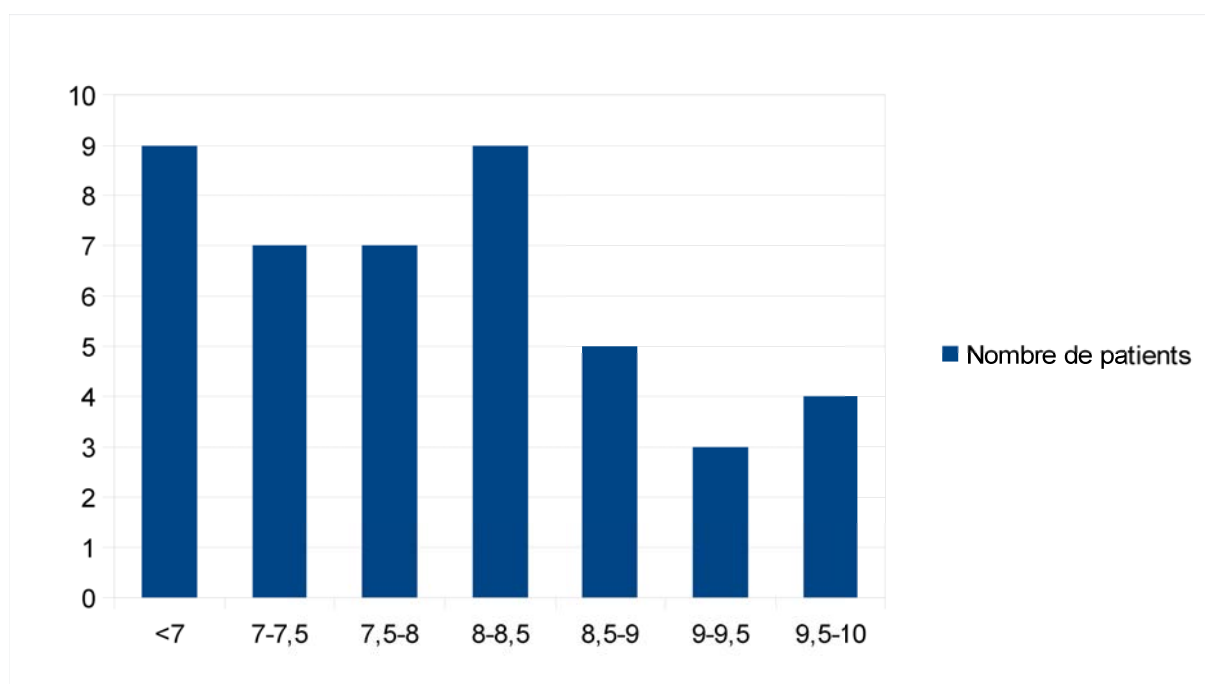
## C. Caractéristiques spécifiques de la population étudiée :

### 1. Moyennes d'HbA1c de la population étudiée :

**Tableau 3** : Statistiques des HbA1c de la population étudiée

	Moyenne Écart- Type	±	Médiane	Minimale	Maximale
<b>HbA1c 3 mois (%)</b>	7,88 ± 1,06		7,90	6,2	9,9
<b>HbA1c 6 mois (%)</b>	7,82 ± 1,15		7,85	5,8	10,1
<b>Moyenne HbA1c 2015 (%)</b>	7,94 ± 1,09		7,90	6,3	10,2
<b>Moyenne HbA1c 2014 (%)</b>	7,75 ± 1,08		7,80	5	10,5
<b>Moyenne HbA1c 2013 (%)</b>	8,01 ± 1,20		7,95	5,6	11,1

Les moyennes d'HbA1c sont résumées dans le tableau 3.



**Figure 3** : Répartition des patients selon l'HbA1C 3 mois

Dans notre population, 16/44 soit 36,4 % des adolescents avaient un bon équilibre glycémique (HbA1c < 7,5%), 7/44 soit 15,9% avaient un équilibre acceptable (7,5 % < HbA1c < 8%), 14/44 soit 31,8 % étaient modérément déséquilibrés (8 % < HbA1c < 9%) et 7/44 soit 15,9 % étaient déséquilibrés (9% < HbA1c < 10%) (Figure 3).

## 2. Activité physique :

Trente-sept adolescents pratiquaient une activité physique soit 88 % de la population répondant à l'ensemble du questionnaire concernant l'activité physique (n= 42). Parmi ceux-ci, 19 pratiquaient une activité de niveau loisirs (1 fois/ semaine ou plus) (Figure 4).

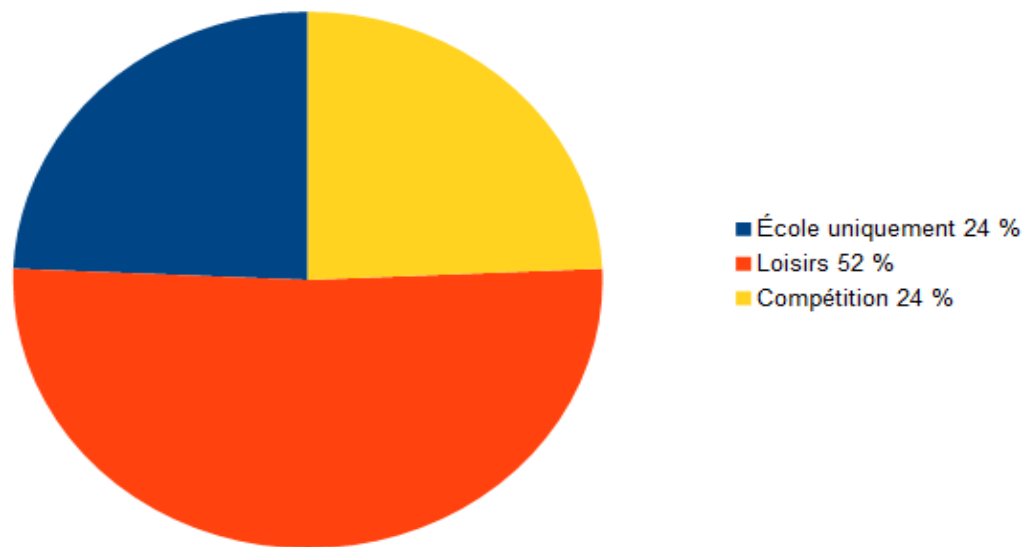


Figure 4 : Type d'activité physique pratiquée

## 3. Grignotage :

Vingt-deux adolescents grignotaient en dehors des repas soit 50 % de la population étudiée dont 7 (32%) « une fois par semaine », 6 (27%) « deux à trois fois par semaine » et 9 (41%) « plus de trois fois par semaine ».

## 4. Contrôle du poids :

Vingt-cinq adolescents sur 43 répondants faisaient attention à leur poids soit 58 % de la population. Ils étaient équitablement répartis entre les 2 sexes (Filles n=13 et Garçons n=12).

## 5. Goûter :

La fréquence de prise du goûter était la suivante :

- absence de prise de goûter : n =1 (2%)
- prise de goûter « parfois » : n= 21 (48%)
- prise de goûter quotidien : n= 22 (50%)

Parmi les sujets prenant un goûter, 8 soit 19 % déclaraient ne pas manger en quantité suffisante lors du goûter.

#### **6. Insulinothérapie :**

L'injection d'insuline était réalisée chez les 43 répondants :

- 10 minutes avant le repas : n=7 (16%)
- 5 minutes avant le repas : n=18 (42%)
- immédiatement lors du repas : n= 14 (33%)
- après le repas : n=4 (9%)

Les injections d'insuline pouvaient être réalisées selon plusieurs modalités :

- par l'adolescent seul : n=40 (93%)
- par les parents : n=8 (19%)
- par l'adolescent avec l'aide des parents : n=7 (16%)

Le passage d'une infirmière à domicile n'était jamais réalisé.

#### **7. Lecteurs de glycémie :**

Treize enfants utilisaient un autre lecteur de glycémie que celui amené lors de la consultation dont 4 « une fois par semaine » et 8 « une à six fois par semaine ». Un sujet ne répondait pas à la question concernant la fréquence d'utilisation de l'autre lecteur.

#### **8. Échelle qualité de vie: score PedsQL™ module diabète version 3.0 :**

Tableau 4 : Répartition du score PedsQL™ dans la population étudiée

Items	Score moyen (%)
Mon diabète ( symptômes)	65,19

Traitement 1 (obstacle)	70,60
Traitement 2 (adhésion)	78,68
Inquiétude	71,78
Communication	81,20
Total	72,84

**I. Critère de jugement principal : équilibre du diabète en fonction du type de schéma d'insulinothérapie (« Mix », « goûter », « classique ») :**

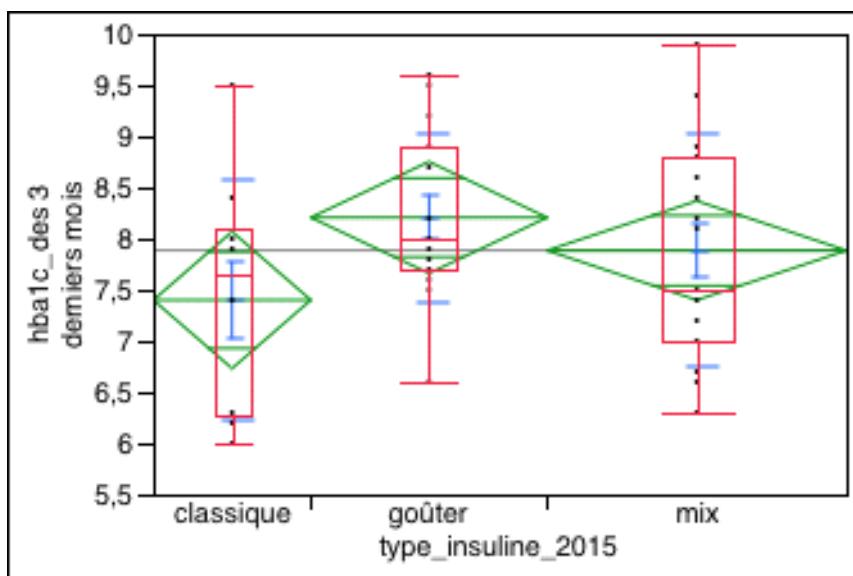


Figure 5 : Relation entre l'HbA1c à 3 mois et le type de schéma d'insulinothérapie (*Mix*, *goûter*, *classique*) en analyse univariée. (Test de Wilcoxon / Kruskal-Wallis) ( $p=0,19$ )

Les adolescents inclus dans l'étude étaient répartis selon les schémas d'insulinothérapie suivants :

- Schéma « classique » :  $n=10$  ( 23%)
- Schéma « goûter » :  $n= 15$  (34%)
- Schéma « *Mix* » :  $n= 19$  (43%)



Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes concernant l'HbA1c à 3 mois ( Figure 5), les moyennes d'HbA1c de 2013, 2014 et 2015 ( $p < 0,05$ ) contrairement à l'HbA1c à 6 mois ( $p=0,0179$ ) (Figure 6)

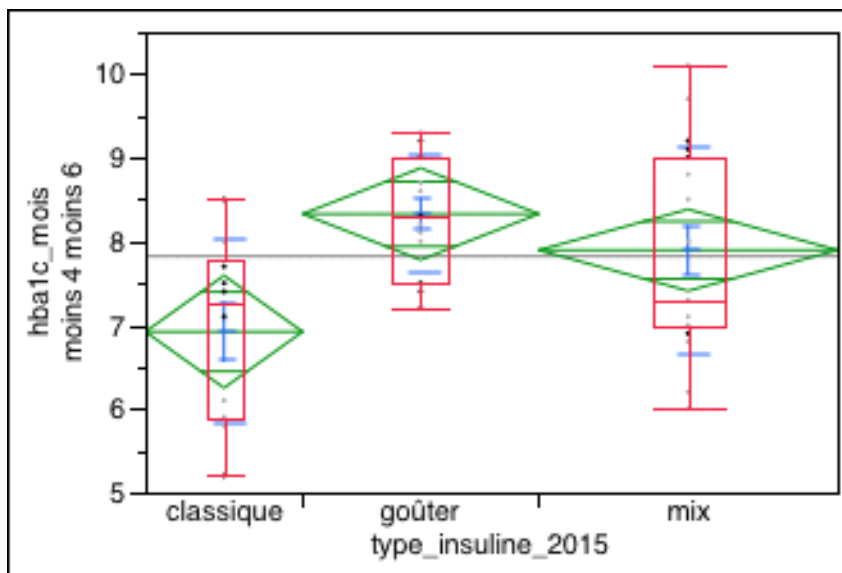


Figure 6 : Relation entre l'HbA1c à 6 mois et le type de schéma d'insulinothérapie (*Mix*, goûter, classique) en analyse univariée. (Test de Wilcoxon / Kruskal-Wallis) ( $p=0,0179$ )

En comparant les moyennes d'HbA1c à 6 mois deux à deux à l'aide du test HSD de Tukey-Kramer, il existait une différence significative entre les groupes goûter et classique ( $p= 0,0059$ ). Cette différence n'était pas retrouvée en comparant les moyennes d'HbA1c à 6 mois des autres groupes 2 à 2 ( *Mix* et goûter, *Mix* et classique) .

## II. Critères de jugement secondaire : Équilibre glycémique à 16h et 19h en fonction des 3 schémas d'insulinothérapie (« Mix », « goûter », « classique ») :

### A. Équilibre glycémique à 16h :

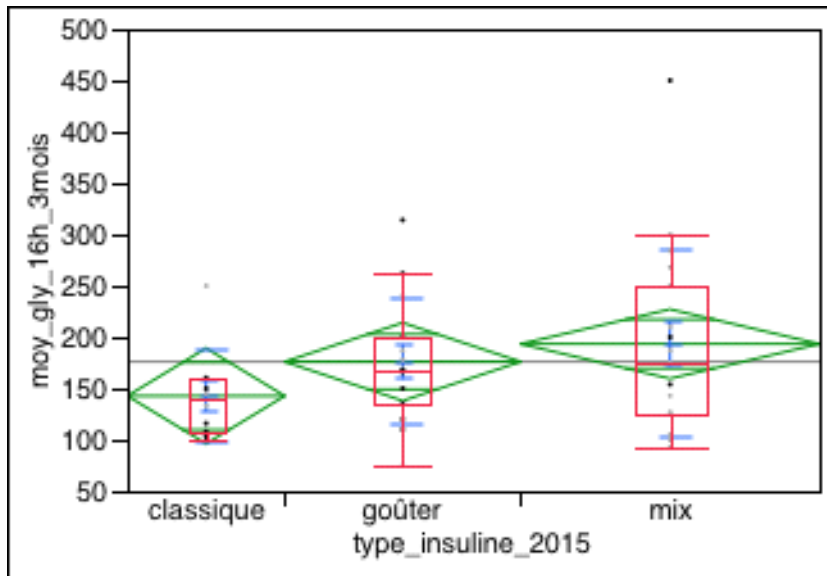


Figure 7 :Relation entre les moyennes glycémiques à 16h des 3 derniers mois et le type de schéma d'insulinothérapie (Mix, goûter, classique) en analyse univariée. (Test de Wilcoxon / Kruskal-Wallis) ( $p=0,1905$ )

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les moyennes glycémiques à 16h des 3 derniers mois et les différents schémas d'insulinothérapie ( $p=0,1905$ ) (Figure 7).

## B. Équilibre glycémique à 19h :

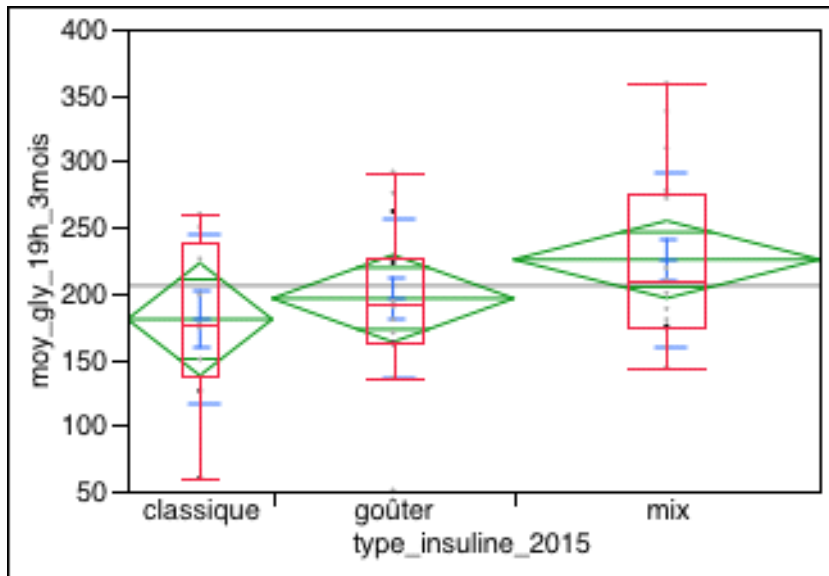


Figure 8 :Relation entre les moyennes glycémiques à 19h des 3 derniers mois et le type de schéma d'insulinothérapie (*Mix*, *goûter*, *classique*) en analyse univariée. (Test de Wilcoxon / Kruskal-Wallis) ( $p=0,3506$ )

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les moyennes glycémiques à 19h des 3 derniers mois et les différents schémas d'insulinothérapie ( $p=0,3506$ ) (Figure 8).

**III. Critère de jugement secondaire :Échelle qualité de vie: score PedsQL<sup>TM</sup> module diabète version 3.0 en fonction des 3 schémas d'insulinothérapie (« Mix » « goûter », « classique ») :**

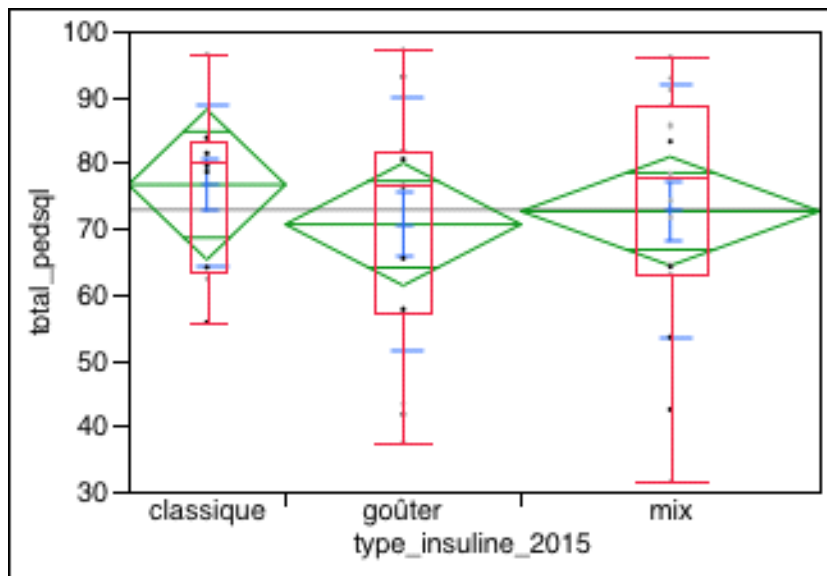


Figure 9 :Relation entre le score de qualité de vie PedsQL<sup>TM</sup> et le type de schéma d'insulinothérapie (*Mix*, goûter, classique) en analyse univariée. (Test de Wilcoxon / Kruskal-Wallis) ( $p=0,8$ )

Il n'existait pas de différence significative entre les scores de qualité de vie et le type de schéma d'insulinothérapie ( $p=0,8$ ) (Figure 9).

## Discussion

### II. Discussion :

Dans cette étude rétrospective, multicentrique incluant 44 patients d'âge moyen de 15,5 ans  $\pm$  1,4 ans, la durée d'évolution du diabète était de 6,8 ans  $\pm$  1,5 ans et le nombre d'UI/kg/jour était de 1,06  $\pm$  0,23. La moyenne d'HbA1c des 3 derniers mois était de 7,88 %  $\pm$  1,06 % et de 7,94 %  $\pm$  0,5 % sur l'année 2015. Le score total de qualité de vie PedsQL était de 72,84 %.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact sur l'équilibre glycémique (HbA1c) du diabète d'une injection d'insuline *Mix* à midi (schéma dit « Mix ») par rapport à un schéma classique comportant trois injections d'insuline rapide (matin, midi et soir) et à un schéma dit « intensif » ou « goûter » comportant quatre injections d'insuline rapide (matin, midi, goûter et soir) et les objectifs secondaires étaient de comparer l'équilibre glycémique quotidien à l'aide des moyennes glycémiques et écart type à 16h et 19h et la qualité de vie par l'échelle PedsQL dans les trois groupes formés. Nous avons mis en évidence qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes et l'HbA1c, les moyennes glycémiques à 16h et 19h et le score de qualité de vie PedsQL.

Cependant, il existe des tendances, les adolescents ayant l'équilibre glycémique le plus défavorable étaient sous schéma « goûter » ( HbA1c à 3 mois à 8,2 %  $\pm$  0,83 %) versus un meilleur équilibre glycémique assuré par le schéma « classique » ( HbA1c à 3 mois à 7,4 %  $\pm$  1,16%) et un équilibre moyen assuré par le schéma « *Mix* » (HbA1c à 3 mois à 7,9 %  $\pm$  1,13%) sans différence statistique entre ces 3 groupes ( $p = 0,1919$ ).

L'équilibre glycémique à 16h semblait meilleur dans le groupe classique (Moyenne glycémique à 16h : 143 mg/dL  $\pm$  44 mg/dL) comparativement au groupe goûter (Moyenne glycémique à 16h : 176 mg/dL  $\pm$  60 mg/dL) et au groupe *Mix*

((Moyenne glycémique à 16h : 193 mg/dL  $\pm$  90 mg/dL) sans différence statistique entre ces 3 groupes ( $p = 0,1905$ ). Cette tendance est semblable pour l'équilibre glycémique à 19h avec les données suivantes pour les moyennes glycémiques à 19h, 180 mg/dL  $\pm$  63 mg/dL pour le groupe classique, 195 mg/dL  $\pm$  60 mg/dL pour le groupe goûter et 225 mg/dL  $\pm$  66 mg/dL pour le groupe *Mix* sans différence statistiquement significative entre les 3 groupes ( $p=0,3506$ ).

Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs au vu du faible effectif dans les 3 groupes formés.

La moyenne d'HbA1c des 3 derniers mois était de 7,88 %  $\pm$  1,06 % et de 7,94 %  $\pm$  1,9 % sur l'année 2015 dans notre étude, cela est inférieure aux données de la littérature. Mais il faut considérer dans notre cohorte que sont exclus les sujets ayant une HbA1c supérieure à 10 % (10 sujets soit 18% de l'effectif), considéré comme non observants par leur médecin et les adolescents sous pompe à insuline. En effet dans la cohorte de référence pédiatrique Hvidøre qui est une étude multicentrique concernant 22 départements de pédiatrie dans 18 pays (Europe, Japon et Amérique du Nord) incluant 2873 enfants en 1995, l'âge médian de la cohorte était de 13 ans et l'HbA1c moyenne chez les enfants de 12 à 18 ans était de 8.9%  $\pm$  1.8%. Dans cette même étude, la dose totale d'insuline était supérieurs à 1UI/kg/jour pour 50 % de la population pubère alors qu'elle n'était que de 20% chez les sujets prépubères (20). Cela concorde donc avec les données de notre cohorte ou les adolescents ont une dose totale d'insuline de 1,06 UI/kg/jour. Aucune étude française épidémiologique n'existe concernant les données d'équilibre glycémique chez l'adolescent avec un diabète de type 1 sous multi-injections. Une étude française concernant 2579 patients de 1 à 19 ans diabétiques de type 1, mettait en évidence une HbA1c de 8,97 %  $\pm$  1,98 % (21).

Ainsi, le groupe classique sans injection au goûter obtient les meilleurs taux d'HbA1c dans notre étude avec un meilleur équilibre glycémique à 16h et 19h. Ce groupe constitue probablement les adolescents chez lesquels ce schéma basal-prandial type adulte convient bien, les médecins responsables de ces adolescents ne cherchent donc pas à le modifier.

Les 2 autres groupes (goûter et *Mix*) sont les adolescents ayant des glycémies élevées en fin de journée chez lesquels leurs médecins ont cherché une alternative thérapeutique. Plusieurs causes à ce déséquilibre peuvent être supposées : une insulino-résistance plus importante (hormonale lié à la puberté ou

due à la sédentarité), une moindre rigueur dans l'administration du traitement (doses oubliées ou inadaptées aux besoins, délais entre injections et repas trop courts, injections dans les lipodystrophies, etc...) ou des causes alimentaires : grignotages, goûters multiples ou trop copieux. Dans notre étude, 50 % de la population disait grignoter en dehors des repas dont la majorité « plus de 3 fois par semaine ». Quatre-vingt dix-huit pour cent de la population goûtaient et seulement 19 % déclaraient ne pas manger en quantité suffisante lors du goûter. L'injection d'insuline était réalisée pour 33 % de la population immédiatement avant le repas et pour 9 % d'entre eux après le repas.

L'alternative de l'insuline *Mix* le midi pour couvrir les besoins au goûter altère d'une part l'HbA1c mais surtout l'équilibre glycémique à la fois dans l'après midi (glycémie moyenne à 16h) et en début de soirée (glycémie moyenne à 19h). Il n'existe à notre connaissance aucune étude sur l'intérêt des insulines *Mix* le midi pour couvrir les besoins insuliniques au goûter ni dans la population pédiatrique, ni dans la population adulte. Parmi les 2873 patients de la cohorte Hvidøre, 37 % utilisait des insulines *Mix* seules ou en association avec des insulines d'action rapide ou lente contre 43 % dans notre cohorte excluant les enfants sous pompe à insuline. Chez les adolescents sous insuline *Mix* dans cette cohorte Hvidøre, les HbA1c étaient moins bonnes que sous les autres schémas mais aucune différence dans le contrôle glycémique n'a été trouvée que les adolescents soit traités par 2, 3, 4 injections ou plus par jour. On notait chez les 15-17 ans sous insuline *Mix* des taux significativement plus élevés d'HbA1C comparé à ceux avec 2 injections par jour de d'insuline rapide ou lente (22,23). Dans l'étude de l'AJD, l'hémoglobine glyquée (HbA1C) était significativement plus élevée dans le groupe insuline *Mix* seul (3 injections par jour) en comparaison aux autres groupes ( $8.72 \pm 1.62\%$   $p < 0.001$ ) (13). Une étude randomisée en groupe parallèle de 167 adolescents ayant un diabète de type 1 a comparé les insulines *Mix* de type Aspart 30 (BIAsp 30) (3 injections par jour et NPH au coucher) et des mélanges d'insuline humaine biphasique 30 (BHI30) (BHI 30 le matin, insuline soluble le midi et le soir, NPH au coucher) a mis en évidence une HbA1c comparable (HbA1c 9.39% et 9.30% respectivement dans le groupe BIAsp30 et BHI 30) et un taux d'hypoglycémie similaire dans les 2 groupes (24). Cependant ces résultats sont à modérer, les schémas actuels d'insulinothérapie étant différents et utilisant comme insuline de longue durée d'action les analogue lents de l'insuline : glargine ou détémir. De ce fait

les résultats des études sus-citées sont anciens et difficilement comparable aux schémas actuels.

L'étude DCCT publiée en 1993 a modifié la prise en charge en diabétologie pédiatrique et adulte en mettant en évidence la supériorité d'un traitement intensif de type basal-prandial sur la diminution du risque de complications vasculaires du diabète. L'intérêt du schéma intensif type basal prandial ne laisse plus aucun doute en terme d'HbA1c et de survenue des complications par cette étude. Cette étude prospective multicentrique (29 centres) randomisée incluait des adolescents de 13 à 17 ans et des adultes (25). Mais une question reste en suspend : quel schéma proposer quand l'équilibre glycémique au goûter n'est pas satisfaisant avec le schéma basal-prandial en 4 injections ?

Chez l'adulte avec diabète de type 1, les études mettent en avant que les mélanges d'insulines *Mix* permettraient d'améliorer le contrôle glycémique postprandial avec un profil d'innocuité similaire à l'insuline humaine et un faible risque d'hypoglycémies sévère et/ou nocturnes. Les taux d'hémoglobine glyquée seraient similaires voire meilleures avec une diminution du nombre d'injection (6,7,26). Cependant comme chez l'adolescent, ces études comparent des schémas thérapeutiques qui ne sont plus d'actualité ( Mélange *Mix* contenant de l'insuline Lispro versus insuline Lispro seule avec une insuline NPH).

Devant ce manque de données, Danne et *al* affirme dans les recommandations de l'ISPAD 2014 que les insulines *Mix* ne sont pas recommandées pour l'utilisation pédiatrique et qu'un schéma basal bolus est à préférer aux préparations *Mix*. Les auteurs soulignent que les insulines *Mix* limitent l'adaptation individuelle des doses et peuvent être difficiles à utiliser dans le cas où une collation régulière n'est pas possible. Ils ajoutent cependant que ces insulines peuvent être utiles pour réduire le nombre d'injection quand la compliance au traitement est un problème (27). Ce qui est souvent le cas, dans les populations d'adolescents.

Le schéma comportant une injection au goûter dit « goûter » et donc le schéma le plus intensif de notre étude présente l'équilibre glycémique (HbA1c) le plus mauvais. L'hypothèse est que ce groupe contient les patients dont les 2 premiers schémas « classique » ou « *Mix* » n'ont pas donné les résultats attendus et donc le traitement a été intensifié par l'ajout d'une injection au goûter. Cependant ce schéma plus intensif, ne semble pas une bonne alternative probablement à cause de sa



lourdeur qui impacte négativement la compliance (injection au goûter oubliée). Comme le montre le fait que malgré l'augmentation des traitements à 4 injections de 42 à 71% entre 1995 et 1998 dans la cohorte Hvidøre, l'HbA1c moyenne a légèrement augmenté de 8.7%+/-1.6% à 8.9%+/-1.6% (28). Comme l'indique le Pr Robert « Les résultats de ces études ne sont pas en contradiction avec les essais contrôlés qui montrent bien l'intérêt des schémas thérapeutiques physiologiques, de la surveillance et de la bonne adaptation des doses d'insulines. Ils soulignent simplement que la pratique quotidienne n'est pas un essai thérapeutique même si il dure des années comme le DCCT »(29).

Parmi les traitement intensifs, il est utilisé la pompe à insuline. Nous avons exclu dans notre étude les patients porteurs d'une pompe à insuline. Cependant l'utilisation de la pompe peut avoir des répercussions minimales mais bénéfiques sur l'équilibre glycémique. En effet, dans une méta-analyse de 5 études contrôlées randomisées dans la population pédiatrique (n=136), il était démontré un modeste bénéfice de l'utilisation de la pompe versus les multi-injections sur l'HbA1c de -0.24% ( IC 95% [-0.41 à 0.07] p < 0.01) (30). Dans une étude rétrospective de 1041 patients de 0 à 18 ans diabétiques de type 1 sous pompe à insuline dans 30 centres et 18 pays, l'HbA1c était de 8 ± 1.3% dans la population totale. Dans le sous groupe 12- 18 ans comprenant 578 patients, l'HbA1c était de 8.3% ± 1.4%. L'utilisation de moins de 6.7 bolus/jour était significatif d'un niveau d'HbA1c supérieure à 7.5%. Il existait une association négative entre l'âge et le nombre de bolus réalisé, cela était probablement lié à l'augmentation du nombre d'oubli de bolus à l'adolescence (31). Concernant les oublis de bolus, une étude américaine unicentrique sur 48 patients d'âge moyen 15.3+/-3 ans mettait en évidence que 35 % de la population oubliait moins de un bolus par semaine et avait une HbA1c de 8% (IC 95% [7.7-8.3%]). Le reste de la population (65%) oubliait un ou plus d'un bolus par semaine et avait une HbA1c à 8.8%(IC 95% [8.6-9.1%]) avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.0001) (32). Ainsi le niveau d'HbA1c semble corrélérer au nombre de bolus quotidien réalisé pour les adolescents sous pompe à insuline.

Dans notre étude, le score de qualité de vie PedsQL total est de 72,84 % dans notre population sans différence significative entre les 3 groupes « Mix », « goûter » ou « classique » et ceux malgré une majoration du nombre d'injection d'insuline dans le groupe « goûter ». Dans une cohorte de 2602 diabétiques de type 1 d'âge moyen

13.6±4.1 et en analyse multivariée, le PedsQL était négativement associé de manière significative avec le sexe féminin, les multiinjections versus la pompe à insuline et le contrôle métabolique par HbA1c. Le score PedsQL dans la population totale était de 85% et de 86% chez les 13-18 ans donc meilleur que dans notre cohorte (33). Search for diabetes in youth est une étude multicentrique observationnelle aux Etats Unis en 2001 sur 5004 participants ayant un diabète de type 1 ou de type 2 dont l'âge moyen est de 12.5 ans qui a montré un lien entre équilibre glycémique et amélioration du score de qualité de vie. Le score PedsQL total chez les diabétiques de type 1 était de 88% plus élevé que dans notre cohorte (34,35). Nous n'expliquons pas le niveau de qualité de vie plus bas dans notre cohorte que dans la littérature, mais nous ne l'avons pas comparé à celui des pompes à insuline. Une revue de la littérature de 2000 à mai 2012 de 17 articles révélait que la qualité de vie générale des enfants et adolescents diabétiques n'était pas altérée par rapport à des pairs en bonne santé. Les filles avec un diabète avaient des scores de qualité de vie diminués par rapport aux garçons (36). Dans l'étude Hvidøre, Hoey et al démontrait qu'il n'y avait pas de relation significative entre le nombre d'injection d'insuline par jour ou l'utilisation d'insuline *Mix* et la qualité de vie des adolescents. Dans leurs études, 59 % des adolescents recevaient 3 ou plus d'injection d'insuline quotidienne (37).

Chez l'adolescent en bonne santé, les scores PedsQL sont relativement plus élevés que dans notre cohorte. Ainsi dans une étude au Pays-Bas, le PedsQL moyen de 148 adolescents sains était de 83.14% versus 77.09 % chez 25 enfants atteints de pathologies chroniques avec une différence significative entre les 2 groupes ( $p < 0.01$ ) (38). Chez 414 adolescents Norvégiens en bonne santé le score PedsQL total était de 85,29% (39). Dans une étude japonaise, le score PedsQL des sujets sains de plus de 8 ans ( $n=467$ ) était de  $85,5\% \pm 13,1\%$  statistiquement différent des sujets ayant une pathologie chronique ( $n=87$ ) qui avaient un score PedsQL de  $79,4\% \pm 13,3$ (40).

### III. Limites :

Les limites de cette étude multicentrique rétrospective sont multiples. Tout d'abord, le petit effectif (44 patients inclus au total) induit une perte de puissance au niveau de la significativité des résultats.

Les différents groupes ne sont pas homogènes en terme d'effectif du fait du caractère rétrospectif de cette étude (Groupe « classique » n=10, groupe « *Mix* » n=19 et groupe « goûter » n= 15).

L'analyse rétrospective des données induit un biais majeur de mémorisation. Les données déclaratives du questionnaire induisent également un biais.

Le fait que les adolescents utilisent plusieurs lecteurs de glycémie pouvait induire des données manquantes lors du recueil de données. En effet, le deuxième lecteur de glycémie est souvent utilisé le midi à l'école. Cela représentait environ 30 % de notre population.

Le caractère multicentrique de notre étude peut induire un effet centre, en effet le centre Lillois prépondérant représentait 31 patients versus respectivement 6 et 7 patients dans les centres de Lens et Cambrai.

Nous avons étudié l'effet de l'utilisation des insulines *Mix* le midi sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie chez les adolescents diabétiques de type 1 mais nous n'avons pas étudié leurs effets sur le nombre d'hypoglycémies induites par ce type d'insuline par rapport aux analogues rapides. Cela semblerait une piste de travail intéressante.

Concernant le score de qualité de vie, celui-ci ne présente pas de seuil d'interprétation d'une mauvaise ou bonne qualité de vie.

#### **IV. Perspectives :**

Nous avons effectué une première étude dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt des insulines *Mix* le midi dans l'équilibre glycémique (HbA1c) chez des adolescents diabétiques de type 1. Cette étude a montré l'absence de différence significative en termes d'équilibre glycémique que les patients soit sous schéma « classique », « *Mix* » ou « goûter ». Un schéma d'insulinothérapie plus intensif comme celui du « goûter » comportant une injection d'insuline rapide en plus, ne semble donc pas supérieur aux autres schémas dans une population considérée comme observante. Cependant le manque de puissance de notre étude par le petit effectif de notre cohorte et son caractère rétrospectif, ne permet pas de conclure en termes de supériorité d'un schéma par rapport à un autre. Le fait que le schéma le plus intensif soit le plus mauvais en termes d'équilibre glycémique est probablement lié à la lourdeur du traitement et à la non compliance. Or, nous avons dans notre étude

exclu les patients ayant une HbA1c supérieure à 10 % car nous les considérons comme non observants. Nous avons également exclu les patients considérés comme non observant par leur médecin. Nous savons que c'est à l'adolescence que se pose le plus les problèmes de non adhérence au traitement avec le début de l'apprentissage de l'autonomie et la diminution de la surveillance parentale. Il existe chez l'adulte des scores d'observance tel que le score de Morisky, développé initialement dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le téléchargement de la mémoire de la pompe à insuline par exemple chez les patients sous pompe permet une surveillance de l'observance thérapeutique. Il pourrait donc être possible chez les adolescents sous pompe à insuline de corrélérer leur HbA1c au nombre de bolus d'insuline manqués sur 3 mois. Ce qui est impossible en injection discontinue car les données concernant la compliance au traitement sont uniquement déclaratives. Il serait intéressant de développer un score d'observance chez les adolescents diabétiques de type 1 sous injection d'insuline. Il serait également intéressant de comparer nos données à un quatrième groupe « pompe » en terme d'équilibre glycémique et d'échelle de qualité de vie.

De plus, aucunes données n'a été collectées dans notre étude concernant les effets adverses des insulines *Mix* comme le nombre d'hypoglycémie ou le nombre de décompensation acido-cétosique. Il serait donc intéressant de promouvoir un travail incluant ces données.

## Conclusion

L'objectif dans le diabète de type 1 de l'adolescent est de prévenir les complications aiguës comme l'hypoglycémie ou l'acido-cétose et les complications chroniques vasculaires tout en maintenant une qualité de vie acceptable. Pour cela, l'objectif d'HbA1c à atteindre est inférieur ou égal à 7,5 % dans la population pédiatrique.

Dans notre population d'adolescent sous multi-injections, l'HbA1c moyenne en 2015 est de  $7,94 \pm 1,09$  %, ce qui est encore supérieure à l'objectif de 7,5 % permettant de limiter les complications micro et macroangiopathiques.

L'utilisation de mélange d'insuline le midi pour couvrir les besoins en insuline du goûter dans le but d'alléger le nombre d'injection quotidienne était très répandue dans notre population (n=19/44). Il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes « *Mix* », « classique » et « goûter » concernant l'HbA1c à 3 mois (p=0,19), les moyennes glycémiques à 16h (p=0,1905) et 19h (p=0,3506) et le score de qualité de vie (p=0,8). Cependant ces résultats bien que non significatifs, montraient comme tendance la supériorité du schéma classique en terme d'HbA1c, le mauvaise équilibre glycémique à 16h et 19h sous insuline *Mix*. Le score PedsQL total était de 72,84 %, inférieur aux données de la littérature.

Nous ne pouvons pas à l'heure actuelle recommander l'utilisation des insulines *Mix* le midi pour couvrir les besoins insuliniques du goûter, en accord avec les recommandations de l'ISPAD. Nous proposons donc l'utilisation de la pompe à insuline comme schéma intensif chez les adolescents quand le schéma en 3 injections d'analogue rapide ne fonctionne pas, car l'équilibre glycémique sous *Mix* n'est pas optimal (HbA1c à 7,9 %  $\pm$  1,13 % et moyennes glycémiques à 16h à 176 mg/dL  $\pm$  60 mg/dL et à 19h à 225 mg/dL  $\pm$  66 mg/dL ), et le schéma avec injection au

goûter est trop lourd donc la compliance paraît mauvaise. Si l'adolescent refusait la pompe à insuline, il semble plus judicieux d'optimiser le schéma en 3 injections de rapide plutôt qu'imposer une injection au goûter qui ne sera probablement pas réalisée. Des études supplémentaires plus affinées sont nécessaires concernant la compliance sous pompe à insuline à corrélérer avec le niveau d'HbA1c.

## Références bibliographiques

1. Guilmin-Crépon S, Tubiana-Rufi N. L'autosurveillance glycémique chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2010;4, Supplement 1:S12-9.
2. Editor in Chief: Mark A. Sperling, Pittsburgh, USA. Guest Editors: Carlo Acerini, Maria E Craig, Carine de Beaufort, David M Maahs and Ragnar Hanas. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014*.
3. Lévy-Marchal C. L'augmentation d'incidence du diabète de type 1 : la réalité du diabète de l'enfant ? : The increased incidence of type 1 diabetes in children: Is it the reality of diabetes in children. *Médecine Mal Métaboliques*. mai 2010;4(3):326-31.
4. Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: impact on efficacy and safety. *Am J Med*. juin 2008;121(6 Suppl):S9-19.
5. Liebl A, Prusty V, Valensi P, Kawamori R, Christiansen JS, Palmer AJ, et al. Ten Years of Experience with Biphasic Insulin Aspart 30. *Drugs*. juill 2012;72(11):1495-520.
6. Davidson J, Vexiau P, Cucinotta D, Vaz J, Kawamori R. Biphasic insulin aspart 30: literature review of adverse events associated with treatment. *Clin Ther*. 2005;27 Suppl B:S75-88.
7. Roach P, Bai S, Charbonnel B, Consoli A, Taboga C, Tiengo A, et al. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH insulin in adults with type I diabetes mellitus. *Clin Ther*. avr 2004;26(4):502-10.
8. Liebl A, Prusty V, Valensi P, Kawamori R, Christiansen JS, Palmer AJ, et al. Ten Years of Experience with Biphasic Insulin Aspart 30. *Drugs*. juill 2012;72(11):1495-520.





19. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc.* déc 2003;3(6):329-41.
20. Mortensen H b., Robertson K j., Aanstoot H-J, Danne T, Holl R w., Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of Type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabet Med.* 1 sept 1998;15(9):752-9.
21. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendrault B, Carel JC, Couvaras O, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care.* juill 1998;21(7):1146-53.
22. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* sept 1998;15(9):752-9.
23. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care.* mai 1997;20(5):714-20.
24. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes.* févr 2006;7(1):4-10.
25. 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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr.* août 1994;125(2):177-88.
26. Roach P, Woodworth J, Gudat U, Cerimele B, Diebler F, Pein M, et al. A 75% insulin lispro/25% NPL mixture provides a longer duration of insulin activity compared with insulin lispro alone in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* nov 2003;20(11):946-52.
27. Danne T, Lange K, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Child.* nov 2007;92(11):1015-9.
28. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot H-J, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey

of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidore study group. *Eur J Pediatr.* 1 janv 2003;162(1):22-9.

29. Robert JJ. Autosurveillance dans la prise en charge du diabète de l'enfant. *Diabetes Metab.* avr 2003;29(2, Part 2):2S47-2S53.

30. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szymowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 1 févr 2009;10(1):52-8.

31. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pańkowska E, Ludvigsson J, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia.* sept 2008;51(9):1594-601.

32. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* mars 2004;113(3 Pt 1):e221-4.

33. Lawrence JM, Yi-Frazier JP, Black MH, Anderson A, Hood K, Imperatore G, et al. Demographic and clinical correlates of diabetes-related quality of life among youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* août 2012;161(2):201-7.e2.

34. Hilliard ME, Lawrence JM, Modi AC, Anderson A, Crume T, Dolan LM, et al. Identification of minimal clinically important difference scores of the PedsQL in children, adolescents, and young adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* juill 2013;36(7):1891-7.

35. Naughton MJ, Ruggiero AM, Lawrence JM, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: Search for diabetes in youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 7 juill 2008;162(7):649-57.

36. Nieuwesteeg A, Pouver F, van der Kamp R, van Bakel H, Aanstoot H-J, Hartman E. Quality of life of children with type 1 diabetes: a systematic review. *Curr Diabetes Rev.* nov 2012;8(6):434-43.

37. Hoey H, Aanstoot H-J, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, et al. Good Metabolic Control Is Associated With Better Quality of Life in 2,101 Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 nov 2001;24(11):1923-8.

38. Engelen V, Haentjens MM, Detmar SB, Koopman HM, Grootenhuis MA. Health related quality of life of Dutch children: psychometric properties of the PedsQL in the Netherlands. *BMC Pediatr.* 2009;9:68.

39. Reinfjell T, Diseth TH, Veenstra M, Vikan A. Measuring health-related quality of life in young adolescents: Reliability and validity in the Norwegian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes*. 14 sept 2006;4:61.

40. Kobayashi K, Kamibeppu K. Measuring quality of life in Japanese children: Development of the Japanese version of PedsQL. *Pediatr Int*. 1 févr 2010;52(1):80-8.

## **Annexes**

**Annexe 1 : Formulaire de consentement et questionnaire de recueil**

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

ETUDE « Intérêt de l'insuline *Mix* le midi versus une injection d'insuline rapide au goûter chez les adolescents diabétique de type 1 »

Je, soussigné(e),.....,

certifie avoir été informé(e) sur l'étude sur les schémas thérapeutiques d'insulinothérapie injectable dans le diabète de type 1 chez l'adolescent menée par le Dr Iva Gueorguieva

Je donne mon accord pour l'inclusion de l'enfant

....., né(e) le .....

dont je suis titulaire de l'autorité parentale en tant que (mère, père, tuteur légal)

....., dans l'étude « Intérêt de l'insuline *Mix* le midi versus une injection d'insuline rapide au goûter chez les adolescents diabétique de type 1 »

J'ai été informé(e) des modalités de réalisation de cette étude et de ses objectifs, ainsi que mon enfant. J'ai pris connaissance que nous pouvons, à tout moment, retirer notre consentement sans avoir à nous justifier et sans conséquence sur la prise en charge médicale.

J'ai également été informé(e) de la possibilité d'accéder, sur simple demande, aux résultats de l'étude dès qu'elles seront disponibles.

Fait à .....

Le .....

Signature du titulaire de l'autorité parentale,

Signature de l'enfant,

Signature de l'investigateur :

Dr Gueorguieva, pédiatre, CHRU Lille

Natacha Dillies, Interne de Pédiatrie

Questionnaire Patient concernant l'étude observationnelle : « Intérêt de l'insuline Mix le midi versus une injection d'insuline rapide au goûter chez les adolescents diabétique de type 1 »

Etiquette Patient :
Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Date de la consultation :

Nom du médecin :

Ville :

Merci, de participer à cette étude qui permettra de savoir quel est le meilleur schéma thérapeutique concernant l'insulinothérapie en injections discontinues chez les adolescents.

Entoure les bonnes réponses. Merci pour ton aide.

Dr Gueorguieva, pédiatre, CHRU Lille  
Natacha Dillies, Interne de Pédiatrie

1) Date de découverte du diabète :

2) Schéma thérapeutique actuel (Précises le type d'insuline et le nombre d'unité) :

	Matin	Midi	Goûter	Soir
Insuline Rapide				
Insuline Lente				
Insuline MIX				

3) Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) :

Lors de la consultation :

Il y a 3 mois :

4) Pratiques tu une activité physique ? Oui Non

Si, oui (Plusieurs réponses possible) : - A l'école

- En extra scolaire :

- niveau loisirs : 1 fois /semaine ou plus
- niveau compétition

5) Type de lecteur glycémique (Précises la marque) :

6) Est ce que tu grignotes entre les repas, en dehors du goûter et des resucrages pour hypoglycémies ? Oui Non

- Si, oui : - 1 fois par semaine
- 2 à 3 fois par semaine
- Plus de 3 fois par semaine

7) Fais-tu attention à ton poids ? Oui Non

8) Est ce que tu prends un goûter ? Oui Non Parfois

Si oui, goûtes-tu à ta faim ? Oui Non

A quelle heure prends-tu ton goûter ?

9) Quel est le délai entre ton injection d'insuline et ton repas ?

Immédiat

Cinq minutes avant le repas

Dix minutes ou plus avant le repas

Après le repas

10) Par qui sont faites les injections d'insuline ?

Par toi seul

Par toi avec l'aide de tes parents  
Par tes parents  
Par une infirmière

11) Utilises tu un autre lecteur glycémique que celui que tu as amené en consultation ?

Si oui, : - Moins d'une fois/semaine  
- Une à six fois/semaine  
- Plus d'une fois/jour

12) Échelle de qualité de vie (page suivante) :

## **Annexe 2 : Échelle PedsQL™ de qualité de vie**



# PedsQL™

## Module diabète

Version 3.0

### RAPPORT sur L'ADOLESCENT (13-18 ans)

#### INSTRUCTIONS

Les adolescents atteints de diabète ont parfois des problèmes qui leur sont propres. Dis-moi pour chacune des choses suivantes si cela **a été un problème** pour toi au cours du **MOIS dernier** en entourant :

- 0** si ce n'est **jamais** un problème
- 1** si ce n'est **presque jamais** un problème
- 2** si c'est **parfois** un problème
- 3** si c'est **souvent** un problème
- 4** si c'est **presque toujours** un problème

Il n'y a pas de réponses justes ou fausses.

Si tu ne comprends pas une question, n'hésite pas à demander de l'aide.

*Au cours du MOIS dernier, les choses suivantes ont-elles été un problème pour toi ?*

<b>MON DIABÈTE (problèmes avec...)</b>	<b>Jamais</b>	<b>Presque jamais</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Presque toujours</b>
1. J'ai faim	0	1	2	3	4
2. J'ai soif	0	1	2	3	4
3. Je dois aller aux toilettes trop souvent	0	1	2	3	4
4. J'ai mal au ventre	0	1	2	3	4
5. J'ai mal à la tête	0	1	2	3	4
6. Je me sens en « hypo » (hypoglycémie)	0	1	2	3	4
7. Je me sens fatigué	0	1	2	3	4
8. J'ai des tremblements	0	1	2	3	4
9. Je transpire	0	1	2	3	4
10. J'ai du mal à dormir	0	1	2	3	4
11. Je m'énerve facilement	0	1	2	3	4

<b>TRAITEMENT - I (problèmes avec...)</b>	<b>Jamais</b>	<b>Presque jamais</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Presque toujours</b>
1. J'ai mal quand je me pique le doigt ou qu'on me pique le doigt et au moment des injections d'insuline	0	1	2	3	4
2. Je suis gêné d'avoir du diabète	0	1	2	3	4
3. Avec mes parents, nous nous disputons à propos du traitement de mon diabète	0	1	2	3	4
4. J'ai des difficultés à respecter le traitement de mon diabète	0	1	2	3	4

*Que tu fasses les choses seul ou avec l'aide de tes parents, peux-tu nous dire à quel point cela a été difficile pour toi au cours du MOIS dernier ?*

<b>TRAITEMENT - II (problèmes avec...)</b>	<b>Jamais</b>	<b>Presque jamais</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Presque toujours</b>
1. J'ai des difficultés avec les tests de glycémie	0	1	2	3	4
2. J'ai des difficultés avec les injections d'insuline	0	1	2	3	4
3. J'ai des difficultés à faire de l'exercice	0	1	2	3	4
4. J'ai des difficultés à compter les glucides ou les équivalents glucidiques	0	1	2	3	4
5. J'ai des difficultés à porter une carte de diabétique	0	1	2	3	4
6. J'ai des difficultés à avoir des sucreries (sucres rapides) sur moi	0	1	2	3	4
7. J'ai des difficultés à manger quelque chose de léger entre les repas	0	1	2	3	4

<b>NQUIÉTUDE (problèmes avec...)</b>	<b>Jamais</b>	<b>Presque jamais</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Presque toujours</b>
1. Je m'inquiète des « hypo » (hypoglycémies)	0	1	2	3	4
2. Je m'inquiète car je me demande si les traitements médicaux marchent	0	1	2	3	4
3. Je m'inquiète des complications futures du diabète	0	1	2	3	4

*Au cours du MOIS dernier, les choses suivantes ont-elles été un problème pour toi ?*

<b>COMMUNICATION (problèmes avec...)</b>	<b>Jamais</b>	<b>Presque jamais</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Presque toujours</b>
1. J'ai des difficultés à dire comment je me sens aux docteurs et aux infirmières	0	1	2	3	4
2. J'ai des difficultés à poser des questions aux docteurs et aux infirmières	0	1	2	3	4
3. J'ai des difficultés à expliquer ma maladie aux autres	0	1	2	3	4



## Annexe 3 : Questionnaire médecin pour vérification des critères d'inclusion

Questionnaire Médecin concernant l'étude observationnelle : « Intérêt de l'insuline Mix le midi versus une injection d'insuline rapide au goûter chez les adolescents diabétique de type 1 »

Nom du Médecin :

Date de la consultation :

Etiquette Patient :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Merci, de participer à cette étude qui permettra de savoir quel est le meilleur schéma thérapeutique concernant l'insulinothérapie en injections discontinues chez les adolescents.

Merci d'inclure les patients suivants :

- Adolescent(e)s, né(e)s après 1997 et avant 2002
- Puberté débutée (développement mammaire S2/volume testiculaire 4 mL)
- Patient ayant une observance satisfaisante qui selon vous réalise la majorité des injections et de la surveillance glycémique et qui a un suivi régulier
- En schéma d'insulinothérapie discontinue
- HbA1C inférieure à 10 %
- Lecteurs glycémiques avec mémoire téléchargeable (Lecteur ROCHE®, LIFESCAN®, ABBOTT®)
- Diabète auto-immun évoluant depuis au moins un an

Merci de joindre le relevé électronique des glycémies des 3 derniers mois et le dernier courrier de consultation.

Dr Gueorguieva, pédiatre, CHRU Lille

Natacha Dillies, Interne de Pédiatrie

Pour toutes questions : [natacha.dillies@gmail.com](mailto:natacha.dillies@gmail.com)

## Annexe 4 : Fiche de recueil des données sur dossier :

Prénom :

NOM :

Date de naissance :

**2015 :**

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	goûter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

**2014 :**

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

**2013 :**

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Date consultation :

HbA1C :

Schéma thérapeutique :

Glycémie	matin	midi	gouter	soir
Inf à 1				
1-2				
2-3				
3-4				

Motifs changement de schéma thérapeutique :

## Annexe 5 : Lettre d'information :

Lille, Juillet 2015

LETTRE D'INFORMATION

ETUDE

« Intérêt de l'insuline *Mix* le midi versus une injection d'insuline rapide au goûter chez les adolescents diabétique de type 1 »

Votre enfant est pris en charge en consultation d'endocrinologie pédiatrique dans le cadre de son diabète de type 1. Nous vous proposons de participer à une étude actuellement en cours dans ces services et intitulée « Intérêt de l'insuline mix le midi versus une injection d'insuline rapide au goûter chez les adolescents diabétique de type 1 », menée par le Dr Iva Gueorguieva, en collaboration avec le Service d'Endocrinologie pédiatrique du Dr Jacques Weill du CHRU de Lille.

La prise en charge de votre enfant sera réalisée de manière habituelle, comme vous l'a expliqué votre médecin référent endocrinologue pédiatre. L'étude a pour but de comparer les différents schémas d'insulinothérapie par injection.

Pour cela nous vous demandons votre autorisation. Votre enfant sera également informé oralement de cette étude, d'une manière adaptée à son âge et ses capacités, et donnera son autorisation si cela est possible. Vous, ou votre enfant, pouvez refuser de participer ou retirer votre autorisation à tout moment sans aucune conséquence sur la prise en charge médicale.

Une lettre d'information sur la recherche biomédicale vous sera également remise.

Vous, et votre enfant, pourrez connaître les résultats globaux de l'étude dès qu'ils seront disponibles en prenant contact avec le Dr Iva Gueorguieva par l'intermédiaire du médecin référent endocrinologue pédiatre qui suit votre enfant.

Nous restons à votre disposition pour répondre à toute question concernant cette étude.

Dr Gueorguieva

Natacha Dillies, interne





**AUTEUR : Nom : Dillies**

**Prénom : Natacha**

**Date de Soutenance : 7 juin 2016**

**Titre de la Thèse : Équilibre glycémique et qualité de vie des adolescents diabétiques de type 1 sous insuline *Mix* le midi.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Diabétologie pédiatrique**

**DES + spécialité : Pédiatrie**

**Mots-clés : Insuline *Mix*, adolescents, diabète type 1**

**Contexte:** Les mélanges d'insuline « *Mix* » contenant en une seule injection un analogue d'action rapide et un analogue d'action intermédiaire sont couramment utilisés à midi chez les adolescents diabétiques de type 1 pour obtenir une couverture insulinique au goûter sans injection supplémentaire. Aucune étude n'a évalué les insulines *Mix* dans cette indication chez l'adolescent.

**Méthode:** Cette étude rétrospective incluait les adolescents diabétiques de type 1 sous insulinothérapie discontinue définis comme observants suivis à Lille, Lens et Cambrai. Un questionnaire était remis à l'adolescent et les données du lecteur glycémique étaient téléchargées. L'objectif principal était d'évaluer l'impact sur l'équilibre glycémique (Hémoglobine glyquée, HbA1c) d'une injection d'insuline *Mix* le midi (schéma « *Mix* ») à un schéma « classique » à 3 injections quotidiennes d'insuline rapide (matin, midi et soir) et à un schéma « intensif » comportant 4 injections d'insuline rapide quotidienne (matin, midi, goûter et soir). Les objectifs secondaires étaient de comparer l'équilibre glycémique à 16h et 19h et la qualité de vie par l'échelle PedsQL.

**Résultats :** Il était inclus 44 patients d'âge moyen  $15,5 \pm 1,4$  dont 24 garçons. La durée moyenne d'évolution du diabète était de  $6,8 \pm 3,7$  ans et la dose d'insuline quotidienne était de  $1,06 \pm 0,23$  UI/kg/jour. L'HbA1c moyenne en 2015 était de  $7,94 \pm 1,09\%$ . Il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes « *Mix* », « classique » et « intensif » concernant l'HbA1c à 3 mois ( $p=0,19$ ), les moyennes glycémiques à 16h ( $p=0,1905$ ) et 19h ( $p=0,3506$ ) et le score de qualité de vie ( $p=0,8$ ). L'équilibre glycémique sous *Mix* ne semblait pas optimal (HbA1c à  $7,9 \% \pm 1,13 \%$  et moyennes glycémiques à 16h à  $176 \text{ mg/dL} \pm 60 \text{ mg/dL}$  et à 19h à  $225 \text{ mg/dL} \pm 66 \text{ mg/dL}$  ). La meilleure HbA1c semblait être avec le schéma classique :  $7,4 \% \pm 1,16 \%$ . Le score PedsQL total était de 72,84%.

**Conclusion :** Nous ne pouvons recommander l'utilisation des insulines *Mix* le midi pour couvrir les besoins insuliniques du goûter. Nous proposons le passage à la pompe à insuline si nécessité d'intensification du traitement, si cela n'est pas possible, il semble judicieux d'intensifier le schéma classique plutôt que d'ajouter une injection au goûter qui pose des problèmes de compliance.

**Composition du Jury : Président : Pr Anne Vambergue Assesseeurs : Pr Régis Coutant, Pr François Dubos, Dr Jacques Weill**