

**Académie d'Orléans – Tours
Université François Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

THESE pour le DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

**AMSELLEM-JAGER Jessica
Née le 16/06/1983 à Fontainebleau (77)**

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2011

IMPACT DU TRAITEMENT PAR POMPE A INSULINE A LA DÉCOUVERTE DU DIABÈTE VERSUS SCHEMA CONVENTIONNEL CHEZ L'ENFANT.

Président du Jury : Monsieur le Professeur Alain Chantepie
Membres du jury : Monsieur le Professeur François Labarthe
Monsieur le Professeur Pierre Lecomte
Madame le Docteur Elisabeth Bonnemaïson
Madame le Docteur Caroline Hasselmann

A mes parents,

Vous qui m'avez toujours soutenu pendant toutes ces années de travail intensif. Vous avez toujours eu confiance en moi, surtout quand je doutais de moi-même.

A maman, qui a gardé mes premières ordonnances réalisées sur des feuilles doubles grands carreaux petit format avec le tampon « Chocapic »...

A papa, qui m'a offert mon premier PDA qui calculait la clearance de la créatinine...

A Jonathan,

Ta phrase fétiche : « sois forte » m'a tant énervé mais elle m'a permis d'avancer et d'arriver jusqu'ici... merci de ton soutien !

A mon petit bonhomme, Amaury qui éblouit mon quotidien et me donne le sourire dans les moments les plus difficiles.

*A mes frères et sœurs : Jérémy, Samuel, Eva, Timothé et Anna
Et le reste de cette grande famille : Mum, pépé et mémé, William, Maryline, Eloïse, Rebecca, Olivier et Fanny, Sylvie et Etienne, Olivia et son petit Angelo...*

A mon maître et président de Jury,

Monsieur le Professeur Chantepie,

*Merci de m'avoir accueillie dès mon 1^{er} semestre d'interne en pédiatrie « A ».
Ces 6 mois n'ont fait que confirmer mon envie de soigner tous ces enfants.
J'ai beaucoup appris à vos côtés et j'espère que nous aurons l'occasion de
travailler de nouveau ensemble.*

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître et membre du jury,

Monsieur le Professeur Labarthe,

Nous avons eu l'occasion de travailler ensemble lors de quelques gardes de réanimation mais déjà tu as su me faire confiance et me guider lors de situations délicates.

Bientôt, je serais interne dans l'Unité de Spécialités Pédiatriques et j'espère ne pas te décevoir.

Je te remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître et membre du jury,

Monsieur le Professeur Lecomte,

*Nous nous connaissons très peu mais je sais que vous savez transmettre la passion de la médecine et de l'endocrinologie à vos internes.
Je suis donc certaine d'apprendre énormément prochainement à vos côtés.*

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Elisabeth Bonnemaïson,

Merci de m'avoir initié à la diabétologie pédiatrique et ce dès mon 1^{er} semestre d'interne. Rappelle toi, c'est le « petit boulet » qui est devenue grande et qui passe sa thèse comme toi en 4^{ème} semestre. Record jusque là jamais égalé.

Sérieusement, merci de ta disponibilité, de ta passion pour la pédiatrie, pour ton amour des pompes à insuline que tu sais si bien géré !!!

J'espère que je serai digne de marcher sur tes traces.

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir appris à faire des phrases de transition.

Sois assurée de mon admiration et de mon amitié.

A Madame le Docteur Caroline Hasselmann,

C'est toi qui est venue me proposer ce sujet que j'ai accepté immédiatement tellement il correspondait à ce que je voulais faire.

Tu as été mon coach pendant ces 11 derniers mois et j'espère que tu acceptes de l'être pendant encore les 6 prochains...

Tes connaissances, ton amour de l'endocrinologie et ta disponibilité sont un modèle pour moi.

J'espère ne pas te décevoir durant ce prochain semestre.

Encore merci d'avoir accepté de m'aider dans ce travail de thèse et de participer, je crois, à ton premier jury.

Sois assurée de mon admiration et de mon amitié.

A mes collègues internes,

*Merci de m'avoir supporté et soutenu tout au long des stages.
Trouvez ici le témoignage de mon amitié.*

A mes chefs,

*Merci de m'avoir enseigné vos connaissances.
Soyez assurés de mon respect et de mon amitié.*

A tout le personnel médical et paramédical de Tours,

Merci de votre patience, de votre soutien et de votre disponibilité.

**IMPACT DU TRAITEMENT PAR POMPE A INSULINE A LA DÉCOUVERTE DU
DIABÈTE VERSUS SCHEMA CONVENTIONNEL CHEZ L'ENFANT.**

ABSTRACT

Objectifs: Evaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la pompe à insuline initiée dès la découverte du diabète chez l'enfant, par rapport au schéma multi-injections classique.

Matériel et Méthodes: 41 enfants traités entre juillet 2005 et juillet 2009 par pompe à insuline dès la découverte du diabète ont été appariés selon des critères d'âge au diagnostic et de sexe à 41 enfants diabétiques traités initialement par multi-injections. Les données trimestrielles suivantes ont été relevées les 18 premiers mois de traitement de manière rétrospective : HbA1c, IMC, doses d'insuline en UI/kg/j, nombre d'hypoglycémies sévères, nombre d'hospitalisations liées au diabète.

Résultats: Le nombre d'enfant ayant une HbA1c < 7,5% durant toute l'étude était significativement plus élevé dans le groupe pompe à insuline (43,3% vs 8,7%; $p=0,006$). La dose quotidienne consommée était plus faible dans le groupe sous pompe dès un an d'évolution et de traitement (0.6 UI/kg/j vs 0.71 UI/kg/j à M12 et 0.68 UI/kg/j vs 0.71 UI/kg/j à M18). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'IMC ($p>0,05$), le nombre d'hypoglycémie et le nombre d'hospitalisations ($p=0,612$).

Conclusion: Cette étude suggère que le traitement par pompe à insuline dès la découverte du diabète chez l'enfant a une efficacité supérieure aux injections en terme d'équilibre glycémique, sans entraîner plus de complications aiguës. Une étude sur la qualité de vie des enfants sous pompe dès le diagnostic et de leurs parents serait intéressante pour compléter notre travail.

Mots-clés: enfants, diabète de type 1, pompe à insuline, diagnostic, insulinothérapie intensive.

Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) and Multiple Daily Injection (MDI) in children with newly Type 1 Diabetes (T1D) diagnosis.

Objective : The goal of this study was to compare continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) to multiple daily injection (MDI) regarding to metabolic control and CSII safety at onset of type I diabetes mellitus in children.

Research design and methods: 41 children were treated from 2005 in January and 2009 in July by CSII at the first beginning of diabetes. Each child with CSII was compared to a newly type 1 diabetes diagnosed child but treated by MDI. They were same gender and same age at the diagnosis. During 18 month, data such as: HbA1c, BMI, insulin requirement, severe hypoglycaemia and hospitalization due to diabetes keto-acidosis (DKA), were registered.

Results: The number of children with HbA1c lower than 7.5% during the entire study was significantly higher in CSII (43.3% vs 8.7%) and insulin dose measured as UI/kg/j, was lower in CSII after a year of treatment (0.6 UI/kg/j vs 0.71 UI/kg/j at 12 months and 0.68 UI/kg/j vs 0.71 UI/kg/j at 18 months). No difference was found concerning BMI, severe hypoglycaemia and hospitalization between CSII and MDI.

Conclusion: Our study proved that CSII is safe avoiding risk of hypoglycaemia and DKA. It also suggested that CSII allowed a better metabolic control. Children with insulin pump at the onset of diabetes and their parent's quality of life would be interesting to study.

Keys-words: children, Type 1 diabetes, insulin pump, diagnosis, intensive insulinotherapy

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique considérée dès 1998 dans le rapport du Haut Comité de Santé Publique et par la Conférence Nationale de Santé comme une priorité de santé publique en France. En avril 2010, on comptait 200 000 personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) dont 20 000 enfants.

En 1993, le Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) a clairement défini les 2 objectifs essentiels d'une insulinothérapie intensive : minimiser les épisodes d'hyperglycémies et éviter les hypoglycémies profondes et prolongées de façon à prévenir les complications micro- et macrovasculaires, et l'altération des fonctions cognitives. En d'autres termes : le maintien de l'équilibre glycémique est l'enjeu principal de la prise en charge de la maladie [1].

Les premières pompes à insuline externe, encombrantes et difficiles d'utilisation, ont été commercialisées dès la fin des années 70 parallèlement aux schémas conventionnels par injections. Depuis, de nombreuses études dont le DCCT ont montré chez l'enfant, la supériorité de la pompe en terme de diminution des complications aiguës et graves, de meilleur équilibre métabolique et surtout de qualité de vie. La démonstration d'un ratio bénéfice/risque favorable a permis la mise en place du remboursement de la pompe à insuline en 2000 [2].

Le traitement par pompe à insuline externe est maintenant reconnu comme le Gold Standard de l'insulinothérapie intensive, se rapprochant le plus des conditions physiologiques de sécrétion d'insuline. Actuellement 24 500 diabétiques de type 1 bénéficient d'une pompe à insuline externe pour la prise en charge de leur maladie et chaque année, ce mode de traitement est instauré chez 1600 nouveaux patients.

Les indications d'un traitement par pompe à insuline sont maintenant clairement définies, y compris chez l'enfant et l'adolescent : une HbA1c élevée de façon persistante malgré un

traitement intensifié par multi-injections, des hypoglycémies répétées (sévères ou modérées mais fréquentes), une variabilité glycémique importante, une vie socio-professionnelle compromise ou une altération de la qualité de vie par un traitement par multi-injections, une grossesse, l'allergie à l'insuline (recommandations de l'ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques, 2009) [3].

Alors que l'efficacité de la pompe n'est plus à démontrer, il est encore souvent recommandé de pratiquer un schéma multi-injections pendant au moins 6 mois avant le passage à la pompe. Cette attitude est généralement justifiée par la nécessité de savoir passer à un schéma avec injections en cas d'une éventuelle panne de la pompe à insuline et par l'idée que la période dite de « lune de miel » est plus facile à gérer avec un schéma multi-injections. C'est pourquoi les études ont donc toujours comparé et évalué l'efficacité de insulinothérapie intensive (pompe vs multi-injections) chez des patients à distance du diagnostic. À ce jour, aucune étude française n'a évalué l'efficacité et le risque de l'utilisation d'une pompe à insuline au diagnostic de DT1 chez l'enfant.

L'objectif de notre étude est donc de comparer en terme d'équilibre métabolique et de survenue de complications, deux populations d'enfants diabétiques suivis au CHRU de Tours, pendant 18 mois après de diagnostic de DT1, un groupe étant traité par pompe à insuline, l'autre par schéma multi-injections.

MATERIELS ET METHODES

POPULATION

Cent quatre-vingt dix enfants diabétiques sont actuellement suivis au CHRU de Tours dont cent quarante-sept sont traités par pompe à insuline soit 77% de la population d'enfants suivis. La première pompe a été mise en place en mars 2004. Depuis, chaque année, le nombre de traitement par pompe à insuline instauré dès la découverte de diabète est en

constante évolution: 8 en 2005, 7 en 2006, 16 en 2007, 14 en 2008, 11 en 2009 et 25 en 2010.

Nous avons inclus dans notre étude tout enfant ayant choisi d'être traité par pompe dès la découverte du diabète entre le 1^{er} janvier 2005 et le 1^{er} juillet 2009. Ils constituaient le groupe « CSII » pour Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ou perfusion continue d'insuline par pompe à insuline externe. Les critères d'exclusion étaient : l'absence d'enfant contrôlé, l'absence de suivi sur les 18 mois qui suivaient le diagnostic au CHRU de Tours et les abandons de pompe dans ce délai.

Nous avons apparié chacun de ces enfants sous pompe à un enfant traité par des injections pluriquotidiennes d'insuline dès la découverte du diabète. Il s'agissait d'une cohorte historique d'enfants diabétiques de même âge et même sexe, suivis dans le même centre, diagnostiqués entre septembre 1999 et février 2009. Ces enfants constituaient donc le groupe « MDI » pour Multiple Daily Injection ou schéma multi-injections. Nous n'avons pas tenu compte des différents schémas employés dans le groupe MDI.. Les patients du groupe MDI ont donc bénéficié soit d'un schéma dit « à 2 injections » qui comporte un mélange d'une insuline NPH et d'une analogue rapide d'insuline, injecté toutes les 12 heures (avant le petit-déjeuner et le dîner), soit du schéma dit « basal-bolus » comportant une injection quotidienne d'une analogue lente et 3 ou 4 injections pré-prandiales (petit-déjeuner, déjeuner +/- goûter et dîner) d'une analogue rapide.

METHODES

Tous les enfants ont été suivis en consultation de façon habituelle, tous les 3 mois. Il n'y a pas eu changement de modalité de surveillance dans notre équipe entre les périodes de recueil des 2 populations.

Nous avons relevé de manière rétrospective, à partir du dossier informatisé « dossier-patient

partagé » les comptes-rendus de consultations trimestrielles, valeurs de l'HbA1c et hospitalisations entre janvier 2005 et décembre 2010 pour chaque patient des 2 groupes à la date de découverte de diabète (M0), tous les 3 mois jusqu'à 12 mois (soit M3, M6, M9, M12) puis à 18 mois (M18).

Notre critère principal était:

- L'équilibre glycémique évalué par l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) mesurée à chaque consultation ou hospitalisation (glycémie veineuse puis méthode DCA 2000 dès 2006). Le seuil de référence est défini chez l'enfant par l' ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) [4] et l'HAS [5], est de 7.5%.

Les critères secondaires étaient :

- La durée d'hospitalisation initiale à la découverte de la maladie ($\leq$ 1 semaine; entre 1 et 2 semaines; entre 2 et 3 semaines).
- Le nombre d'hospitalisation en rapport avec le diabète, exprimé en événements/patient/année. Les motifs d'hospitalisation étaient relevés.
- Le nombre d'hypoglycémies sévères exprimé en événements/patient/année. Elles sont définies par une glycémie capillaire $< 0,6$ g/L de glucose avec perte de connaissance avec ou sans convulsion, empêchant la correction par voie orale et nécessitant l'intervention d'un tiers.
- La corpulence, évaluée par l'Indice de Masse Corporelle (IMC) exprimé en déviation standard par rapport à l'âge.
- La quantité d'insuline consommée exprimée en UI/kg/j. La quantité d'insuline quotidienne nécessaire était relevée dans l'historique de la pompe dans le groupe CSII. Dans le groupe MDI, le médecin la calculait grâce aux carnets de suivi où les doses d'insuline, en UI, étaient soigneusement notées à chaque injection. Cette donnée était systématiquement retranscrite dans tout compte-rendu de consultation.

ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques à l'inclusion de chaque groupe de patients ont été décrites à l'aide de moyennes ($\pm$ écart-types) ou médianes ([1er quartile ; 3e quartile]) pour les données quantitatives et des effectifs (pourcentages) pour les données qualitatives. Ces caractéristiques ont été comparées au moyen de t-test (ou tests de Wilcoxon) pour les données quantitatives et de tests du χ^2 (ou test exact de Fisher) pour les données qualitatives.

L'analyse de l'IMC (exprimé en déviation standard ou DS) et de la dose quotidienne d'insuline (en UI/kg/j) a été réalisée à l'aide d'un modèle mixte avec un effet aléatoire sur le patient (intercept). L'effet aléatoire est la variation de chaque patient autour d'un effet fixe. Le modèle mixte permet de prendre en compte cette variation, qui est plus ou moins forte selon les patients. L'effet fixe est pertinent, il permet d'avoir l'effet commun à tous les patients. Il comprend l'« intercept », qui est la valeur de référence de la dose d'insuline (ou de l'IMC) à un temps donné « M0 » dans un groupe donné, dans notre cas le groupe MDI.

La différence d'évolution dans le temps dans les deux groupes a été étudiée par l'interaction temps-groupe, le temps étant considéré comme une variable qualitative.

De plus, le nombre de patients ayant eu au moins une hospitalisation liée au diabète ainsi que le nombre de patients ayant une HbA1c dépassant au moins une fois le seuil de 7.5% après la mise en place du traitement a été évalué dans chaque groupe. Tout patient ayant au moins une donnée manquante dans le suivi n'a pas été pris en compte dans cette analyse. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée à l'aide d'un test du χ^2 ou un test exact de Fisher selon les effectifs. Une valeur de $p < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.

RESULTATS

Quarante-huit enfants remplissaient les critères d'inclusion dans le groupe CSII.

Sept enfants de ce groupe ont été secondairement exclus: 2 n'avaient pas d'enfants contrôles dans le groupe MDI (pas d'appariement possible sur le sexe et/ou l'âge), 3 n'avaient pas eu un suivi complet au CHRU de Tours à la suite du diagnostic, 2 enfants avaient abandonné le traitement par pompe (à 1 an d'évolution). Les 5 enfants qui leur étaient appariés ont été exclus.

Le groupe CSII était donc composé de 41 enfants diabétiques dont l'âge médian était de 8 ans (1-16 ans). Le sex-ratio était proche de 1 (21 garçons). Le groupe contrôle MDI incluait aussi 41 enfants diabétiques dont l'âge médian était de 8.8 ans.

Les caractéristiques des deux populations sont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1: description des populations à l'inclusion

Caractéristiques	CSII	MDI	p-value
Age au diagnostic (années), moy +/- ET	8 +/- 4.25	8 +/- 4.2	0.931
Sexe F, n (%)	19 (46.3)	19 (46.3)	1
Grade durée d'hospitalisation initiale n (%)			<0.001
< ou = 1 semaine	4 (10)	20 (48.8)	
entre 1 et 2 semaines	32 (80)	21 (51.2)	
entre 2 et 3 semaines	4 (10)	0 (0)	
HbA1c (%), moy +/- ET	11.7 +/- 2.4	11.1 +/- 2.6	0.322
IMC (DS), moy +/- ET	-0.23 +/- 1.34	-0.81 +/- 1.48	0.068
Insuline (UI/kg/j), moy +/- ET	0.82 +/- 0.35	0.81 +/- 0.33	0.949

En ce qui concernait la durée de l'hospitalisation initiale, elle était significativement plus courte dans le groupe MDI. Les patients sous multi-injections avaient eu une durée d'hospitalisation maximale de 2 semaines, dont 50% moins d'une semaine. Dans le groupe CSII, 80% restaient hospitalisés entre 1 et 2 semaines, 10% entre 2 et 3 semaines et seulement 10% moins d'une semaine ($p<0.001$).

À M0, l'âge, le sex-ratio, l'HbA1c, l'IMC et les doses d'insuline n'étaient pas différents entre les deux groupes.

L'analyse des résultats d'HbA1c montrait que le nombre de patients dépassant au moins une fois le seuil de 7.5% [4,5], dès M3 était significativement plus important ($p=0.006$) dans le groupe MDI (91.3%) que dans le groupe CSII (56.7%) (Figure 1).

On constatait que cette différence persistait dans le temps à 12 et à 18 mois d'évolution : à M12, l'HbA1c moyenne était de 7.35% dans le groupe CSII vs 7.9% dans le groupe MDI et à M18, elles étaient respectivement de 7.5% (CSII) vs 8.1% (MDI). Ainsi, le nombre d'enfants ayant une HbA1c conforme aux recommandations était plus important dans le groupe CSII que MDI.

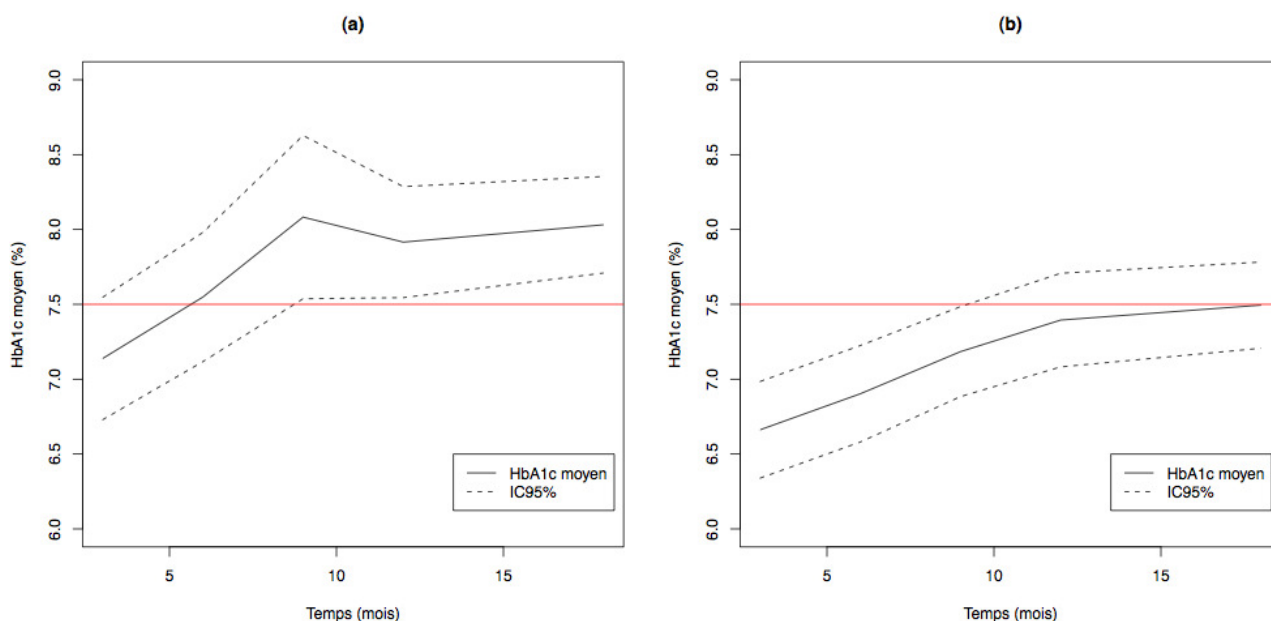


Figure 1: HbA1c moyen en fonction du temps dans le groupe MDI (a) et dans le groupe CSII (b)

Par ailleurs, l'analyse des résultats de la dose quotidienne d'insuline consommée, a montré une consommation initiale identique dans les deux groupes puis une différence significative entre le groupe pompe et le groupe injection à partir de M12 et qui persiste à M18 ($p=0.048$ et $p=0.005$) (figure 2). La dose moyenne quotidienne d'insuline consommée dans le groupe CSII à M12 était de 0,6 UI/kg/j contre 0,71 UI/kg/j dans le groupe MDI. À M18, la différence restait significative avec dans le groupe CSII 0,69 UI/kg/j alors que les enfants du groupe MDI nécessitaient en moyenne 0,85 UI/kg/j d'insuline.

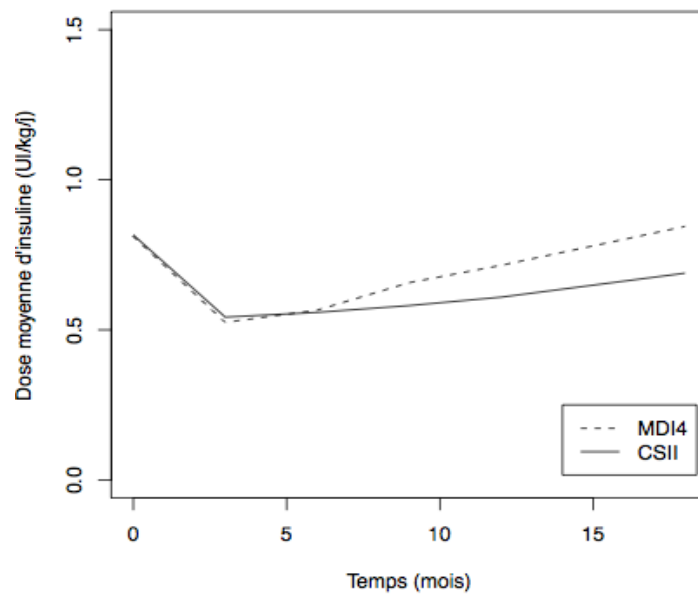


Figure 2: dose quotidienne d'insuline (UI/kg/j) en fonction du temps dans les groupes CSII et MDI

À T0, l'IMC entre les groupes CSII et MDI ne différaient pas significativement. Ils étaient respectivement à -0.23 ± 1.34 et -0.81 ± 1.48 ($p=0.068$). L'évolution s'était faite vers une reprise de poids dès M3 avec un IMC moyen atteignant $+1.01$ DS dans le groupe CSII et $+0.37$ DS dans le groupe MDI ($p=0.736$). Les corpulences étaient ensuite stables dans le temps avec un IMC moyen à M18 dans le groupe CSII à $+1.31$ DS et dans le groupe MDI $+0.45$ DS ($p=0.146$) (Figure 3).

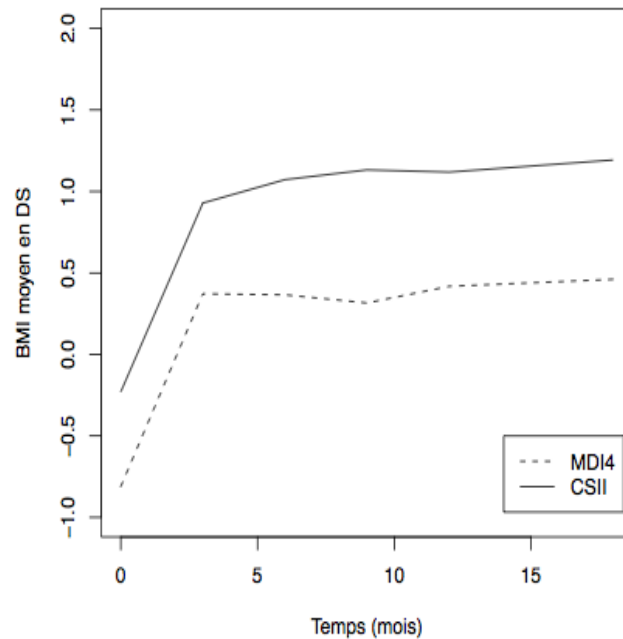


Figure 3: IMC moyen (DS) en fonction du temps dans le groupe CSII et dans le groupe MDI

En ce qui concernait le nombre d'hospitalisations, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes soit 0.04 hospitalisations/patients/années dans le groupe CSII (7 hospitalisations) contre 0.03 hospitalisations/patients/années (6 hospitalisations) dans le groupe MDI ($p=0.612$). Les motifs d'hospitalisation étaient, dans le groupe CSII : abcès sur cathéter (2), convulsions secondaires à une hypoglycémie profonde (2), essai de stylo (1), déséquilibre métabolique sans acido-cétose ni hypoglycémie sévère impliquant simplement un réajustement des doses d'insuline (2). Dans le groupe MDI, nous avons constaté comme motifs d'hospitalisation : hypoglycémies sévères (3) et déséquilibre métabolique semblable à celui observé dans le groupe CSII (3).

Aucun épisode d'acidocétose n'a été relevé dans aucun des deux groupes.

En ce qui concernait le nombre d'hypoglycémies sévères, nous n'avions pas de différence significative entre les deux groupes. Dans le groupe CSII, nous avons retrouvé 0,059 hypoglycémies/patients/années versus 0,054 hypoglycémies/patients/années dans le groupe

injection ($p>0.05$). Parmi elles, 5 avaient nécessité une hospitalisation.

DISCUSSION

Notre étude rétrospective a permis de comparer l'utilisation de la pompe à insuline externe chez l'enfant dès la découverte de son diabète à une population contrôle historique traitée par un schéma multi-injection.

Notre effectif de 41 enfants traités par pompe à insuline externe était tout à fait comparable à d'autres études pédiatriques dont les cohortes étaient parfois mêmes plus minces. Actuellement, aucune étude française n'a comparé, dès la découverte de diabète, la pompe à insuline vs multi-injections chez l'enfant.

La durée de 18 mois nous a paru pertinente car l'insulinosécrétion résiduelle responsable de la « lune de miel » peut-être considérée comme quasi-nulle au-delà de 12 mois. Comme l'a montré Abdoul-Rasoul et al en 2006, cette période ne débute qu'au bout de 28.6 ± 12.3 jours et dure en moyenne 7.2 ± 4.8 mois [6]. Nous couvrons donc bien toute cette période. De plus notre étude va bien au-delà des 6 mois dits nécessaires pour « maîtriser » correctement un schéma. Nous prenons ainsi bien en compte la période à risque d'incidents par méconnaissance de l'insulinothérapie intensive notamment avec la pompe.

Au vu de l'importance du nombre d'enfants qui choisissent la pompe en découverte de diabète dans notre CHRU et afin de garder l'adhésion et la motivation du patient vis-à-vis de son traitement, gage de meilleurs résultats, nous avons volontairement choisi de ne pas faire une étude randomisée bien que cela soit un biais important.

Notre population de comparaison a donc été constituée par une population historique car seuls 14 enfants avaient choisi un schéma multi-injections dès la découverte de la maladie entre le 1er janvier 2005 et le 1er juillet 2009, soit seulement 29 % de la totalité des

découvertes de diabète durant cette période. Néanmoins nos 2 populations restaient comparables sur les critères d'âge, de sexe et de modalités de suivi.

Nous avons constaté une réelle différence en terme de durée d'hospitalisation initiale entre les 2 groupes. Cette différence est tout à fait compréhensible car nous laissons toujours quelques jours de réflexion au patient et à ses parents pour qu'ils fassent leur choix entre les 2 options thérapeutiques proposées (CSII ou MDI) lors de la découverte du diabète. Ainsi, le traitement et l'éducation thérapeutique sont débutés par des injections sous-cutanées puis adapté secondairement au traitement choisi. Ces premiers jours allongent donc la durée totale de l'hospitalisation pour ceux qui choisissent la pompe, mais sont indispensables et rarement considérés comme une perte de temps par les patients.

Notre étude a permis de montrer chez l'enfant que l'insulinothérapie intensive par pompe à insuline permettait d'obtenir un meilleur équilibre métabolique qu'un schéma MDI et cela dès la découverte du diabète. Le DCCT et l'EDIC montraient, dans les années 90, un lien de causalité entre l'augmentation de l'HbA1c et la majoration des complications microvasculaires dans le diabète de type 1. Ils montraient que la baisse de l'HbA1c de 1% à l'aide d'une insulinothérapie intensive permettait dans un même temps la baisse de 30% du risque de rétinopathie diabétique mais également la hausse du risque d'hypoglycémies de 30% [1]. De plus, les complications vasculaires sont, certes, liées à l'HbA1c mais également à la durée d'évolution du diabète. En pédiatrie, bien que l'âge moyen de découverte reste stable, l'augmentation de l'incidence chez les moins de 5 ans augmente de façon plus importante par rapport aux autres tranches d'âges (+6.3% / an versus +3.4% / an chez les plus de 5 ans). La durée de la maladie sera d'autant plus longue, exposant d'avantage ces enfants aux risques de complications ultérieures. Il est donc essentiel de maintenir une HbA1c inférieure à 7.5% et cela dès la découverte de diabète. De plus, maintenir une HbA1c

dans les objectifs pendant la première année de la maladie permet d'installer « une empreinte éducative » forte qui va permettre de maintenir plus facilement un équilibre métabolique optimal dans les années ultérieures. Pourtant dans la littérature, la majorité des études pédiatriques ont comparé la pompe à insuline et les injections à distance du diagnostic. Weissberg-Benchell et al réalisaient, en 2003, une méta-analyse comprenant 52 études faites entre 1997 et 2001 incluant au total 1547 patients. Onze d'entre elles ont confirmé le bénéfice de la pompe sur l'équilibre glycémique d'autant plus qu'elle était utilisée pendant au moins 1 an [7].

Seules 2 études ont évalué le bénéfice de la pompe à insuline dès la découverte de diabète en terme d'équilibre métabolique. Leurs résultats sont discordants. Comme dans notre étude, De Beufort et al, en 1989, ont été les premiers à montrer, lors d'une étude prospective randomisée sur 2 ans incluant 15 enfants sous pompe et 15 enfants sous multi-injections à la découverte de leurs diabètes que les enfants traités par pompe à insuline avaient un meilleur équilibre métabolique que les autres [8].

Mais, en 2008, Skogsberg et al publiaient une étude randomisée, multicentrique comparant l'utilisation, au diagnostic, de la pompe à insuline vs multi-injections entre 34 enfants du groupe CSII et 38 enfants du groupe MDI. Elle ne montrait pas de différence significative en terme d'équilibre métabolique. Cependant ces résultats peuvent être expliqués par le fait que le schéma utilisé en multi-injections (deux injections d'insuline intermédiaire type NPH et trois à quatre injections d'insuline rapide réalisées lors des trois principaux repas et du goûter) non utilisé en France, se rapproche d'avantage d'une insulinothérapie par pompe que d'un schéma basal-bolus habituel [9].

En ce qui concernait la consommation quotidienne d'insuline, il est admis qu'à équilibre métabolique identique, elle est moindre sous pompe [3,9,10]. Ce que l'on retrouvait dans

notre étude mais seulement après un an d'évolution (0,6 UI/kg/j dans le groupe CSII vs 0,71 UI/kg/j dans le groupe MDI). Nous n'avions pas de différence significative entre les deux groupes avant M12. Ce constat a été également fait dans beaucoup d'études [9,10] qui ne montraient une baisse de la consommation d'insuline qu'au-delà d'un an de traitement par pompe, et cela quelle que soit l'ancienneté de diabète.

Seul Weintrob et al, en 2003, montraient que, sur une population de 23 enfants, au cours d'une étude randomisée en cross-over que la dose d'insuline similaire dans les 2 groupes au départ de l'étude augmentait de façon significative dans le groupe MDI dès 3 mois et demi de traitement [11].

De plus, nous avons constatés que les quantités d'insuline consommées dans notre étude (CSII vs MDI) étaient inférieures aux doses habituelles décrites dans la littérature (environ 1 UI/kg/j dans les groupes CSII et 1.50 UI/kg/j dans les groupes MDI). Cela peut-être expliqué par le choix de notre période d'observation où la sécrétion résiduelle endogène d'insuline est encore présente contrairement aux autres études.

Par ailleurs, une des craintes à l'utilisation de la pompe à insuline en pédiatrie et notamment chez l'adolescent, est de favoriser une plus grande liberté alimentaire et donc d'entraîner une augmentation de l'IMC.

C'est pourquoi nous avons analysé la différence d'évolution de la corpulence des enfants. Les IMC à la découverte étaient bas dans les 2 groupes et ce de façon comparable (-0.81 dans le groupe MDI et -1.38 dans le groupe CSII). Ceci est secondaire à la perte de poids systématiquement observée au diagnostic de diabète, liée à la déshydratation et à la dénutrition, conséquence de l'hyperglycémie chronique par insulino-pénie. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes tout au long de notre étude.

Parmi les 2 études de la littérature faites au diagnostic de diabète, seul Skogsberg et al

avaient analysé l'IMC [9]. Ils n'avaient pas constaté non plus de différence significative entre les schémas CSII et MDI ($p=0.07$ à M6 et $p=0.37$ à M24).

À distance du diagnostic, les résultats des différentes études de la littérature sont partagés. Certaines ne montrent pas de différence entre les groupes CSII et MDI [12] comme dans notre étude. D'autres montrent une diminution significative de l'IMC dans les groupes CSII [11,13,14]. Certes l'âge médian de notre population était de 8 ans dans le groupe CSII et n'était pas représentatif d'une population d'adolescent mais aucune étude n'a montré d'IMC plus importants dans le groupe CSII vs MDI y compris chez les adolescents.

Dans la littérature, les différentes études comparant les événements graves liés au diabète (hypoglycémies sévères et acido-cétoses) chez les enfants sous pompe vs multi-injections n'ont jamais montré de différence significative entre les 2 groupes [7,14]. Une méta-analyse d'articles parus entre 1996 et avril 2007 réalisée par Shalitin et al a même montré une diminution des hypoglycémies sous pompe à insuline dans un contexte d'exercice physique, par le fait de pouvoir stopper la pompe dans ces cas [15]. Seule une étude de Fox et al, en 2005, chez des jeunes enfants âgés de 1 à 6 ans, diabétiques depuis 6 mois uniquement montrait une augmentation des hypoglycémies modérées (0.4 g/L-0.7 g/L) au moment des périodes de jeûne (soit avant les repas) dans le groupe CSII ($p=0.004$) mais concernant les hypoglycémies sévères, les résultats ne différaient pas entre les 2 groupes [16].

En terme d'acido-cétose, Minkina-Pedras et al, en 2009, ne montraient pas de différence significative non plus [14]. Seuls Weissberg-Benchell et al, dans leur méta-analyse d'articles réalisés avant 1993, trouvait une augmentation des acido-cétoses sous pompe, les causes rapportées étaient des pannes de pompes ou des occlusions de cathéters [7]. Depuis de multiples et significatives améliorations ont permis le développement des pompes à insuline modernes sûres et efficaces : elles ont la taille d'un dispositif électronique de type téléphone

portable, le mécanisme de diffusion de l'insuline est devenu extrêmement précis, la convivialité de la pompe a été énormément améliorée et il est dorénavant possible de programmer les débits de base et les différentes options de bolus ainsi que des fonctions de sécurité et des alarmes. Le développement de cathéters compatibles à l'insuline a amélioré la fiabilité du système de diffusion de l'insuline (moins d'aggrégation de l'insuline dans le cathéter). De plus, il est possible de déconnecter transitoirement la pompe sans avoir à retirer le système de connexion. Tous ces perfectionnements permettent une sécurité d'emploi de la pompe à insuline et ce dès la découverte de la maladie.

En découverte de diabète, seule l'étude de Skogsberg a comparé les hypoglycémies sévères et les acido-cétoses sans montrer de différence significative entre les 2 groupes [9]. Le nombre d'hospitalisations liées au diabète ne faisait pas parti des critères étudiés.

En accord avec la littérature, nous n'avons pas montré, au cours de notre étude, de différence significative concernant le nombre d'hypoglycémies sévères entre les 2 groupes ($p=0.612$). Notre étude n'a relevé aucun épisode d'acidocétose dans aucune des 2 populations (CSII vs MDI).

En ce qui concerne le nombre d'hospitalisations liées au diabète, ce critère a été très peu étudié dans la littérature. Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative entre nos 2 groupes (7 hospitalisations dans le groupe CSII contre 6 dans le groupe MDI). Ce résultat peut paraître étonnant car aux motifs d'hospitalisations habituels liés au diabète se rajoutent les infections cutanées liées au cathéter des enfants sous pompe. Cependant l'effectif de notre étude et le faible nombre d'hospitalisation de nos patients diabétiques quelle que soit la modalité de traitement, peuvent expliquer cette différence non significative.

CONCLUSION

Dans notre étude, en découverte de diabète chez l'enfant, nous n'avons pas mis en évidence plus de complications liées à l'utilisation de la pompe, tout en constatant un meilleur équilibre métabolique dans le groupe CSII vs MDI. Cet équilibre optimal est obtenu rapidement et se maintient, y compris à 18 mois. Et cela alors qu'à moyen terme les quantités quotidiennes d'insuline consommée étaient moins importantes avec la pompe (dès 1 an d'évolution).

Notre étude montre ainsi que la pompe à insuline peut être un traitement efficace, fiable et non dangereux à la découverte du diabète chez l'enfant.

Par ailleurs, nous restons convaincus que la qualité de vie des enfants diabétiques sous pompe est meilleure. Des études ont clairement montré une meilleure humeur et un meilleur comportement chez les enfants diabétiques sous pompe et leurs parents [17]. Des scores de mesure de la qualité de vie du patient diabétique sont souvent utilisés chez l'adulte, certains sont appropriés à l'adolescent mais très peu adaptés au jeune enfant alors que la proportion d'enfants diabétiques de type 1 de plus en plus jeune augmente [18]. Nous pourrions adapter un score au jeune enfant et à ses parents pour réaliser une étude de qualité de vie simple, rapide, valide et pouvoir l'utiliser en routine dans le suivi des jeunes patients diabétiques.

De plus, l'avancement des nouvelles technologies comme la mesure du glucose en continu ne prend tout son intérêt que par l'utilisation de la pompe à insuline. Ces nouvelles technologies, qui sont la diabétologie pédiatrique actuelle, sont un pas supplémentaire dans l'obtention d'un meilleur équilibre métabolique des enfants diabétiques de plus en plus jeunes tout en préservant la qualité de vie de ces enfants et de leurs parents.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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; 329:977-986
- [2] Haute autorité de santé. Commission d'Évaluation des Produits et Prestations. Guardian® RT. 7 mars 1997.
- [3] Référentiels de l'ALFEDIAM 2009. Consensus d'experts. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? Médecine des maladies métaboliques. Mars 2009.
- [4] ISPAD clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 71–81.
- [5] Haute Autorité de Santé. ALD n°8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. Actualisation juillet 2007.
- [6] Abdoul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. “The honeymoon phase” in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatric diabetes* 2006; 7: 101-107
- [7] Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy, a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-1087.
- [8] De Beufort CE, Houtzagers CM, Bruinino GJ, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) versus conventionnal injection therapy in newly diagnosed diabetic children : two years follow up of a randomized prospective trial. *Diabet Med* 1989; 6: 766-771.
- [9] Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injection in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 472-479.
- [10] Boland E, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane W. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycaemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-1784.
- [11] Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-564.
- [12] Jakisch B.I, Wagner V.M, Heidtmann B, Lepler R, Holterhust P-M, Kapellen T.M, Vogels C, Rosenbauer J, Holl R.W. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion

(CSII) and multiple daily injection (MDI) in paediatric type 1 diabetes: a multicenter matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 80-85.

[13] Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 900-906.

[14] Minkina-Pedras M, Jarosz-Chobot P, Polanska J, Kalina M.A, Marcinkowski A, Malecka-Tendera E. Prospective assessment of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2009; 85: 153-158.

[15] Shalitin S, Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Horm Res* 2008; 70: 14-21

[16] Fox A, Buckloh L.M, Smith S.D, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-1281.

[17] Knight S, Northan E, Donath S, Gardner A, Harkin N, Taplin C, Joy P, Cameron F.J, Ambler G.R. Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Diabetologia* 2009; 52: 193-198.

[18] Pickup J.C, Phil D, Harris A. Assessing quality of life for new diabetes treatments and technologies: a simple patient-centered Score. *Journal of diabetes science and technologies* 2007, volume 1, issue 3.

Faculté de Médecine de TOURS

AMSELLEM Jessica épouse JAGER

Thèse n°

22 pages – 1 tableau – 4 figures

Résumé :

Objectifs: Evaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la pompe à insuline initiée dès la découverte du diabète chez l'enfant, par rapport au schéma multi-injections classique.

Matériel et Méthodes: 41 enfants traités entre juillet 2005 et juillet 2009 par pompe à insuline dès la découverte du diabète ont été appariés selon des critères d'âge au diagnostic et de sexe à 41 enfants diabétiques traités initialement par multi-injections. Les données trimestrielles suivantes ont été relevées les 18 premiers mois de traitement de manière rétrospective : HbA1c, IMC, doses d'insuline en UI/kg/j, nombre d'hypoglycémies sévères, nombre d'hospitalisations liées au diabète.

Résultats: Le nombre d'enfant ayant une HbA1c < 7,5% durant toute l'étude était significativement plus élevé dans le groupe pompe à insuline (43,3% vs 8,7%; $p=0,006$). La dose quotidienne consommée était plus faible dans le groupe sous pompe dès un an d'évolution et de traitement (0.6 UI/kg/j vs 0.71 UI/kg/j à M12 et 0.68 UI/kg/j vs 0.71 UI/kg/j à M18). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'IMC ($p>0,05$), le nombre d'hypoglycémie et le nombre d'hospitalisations ($p=0,612$).

Conclusion: Cette étude suggère que le traitement par pompe à insuline dès la découverte du diabète chez l'enfant a une efficacité supérieure aux injections en terme d'équilibre glycémique, sans entraîner plus de complications aiguës. Une étude sur la qualité de vie des enfants sous pompe dès le diagnostic et de leurs parents serait intéressante pour compléter notre travail.

Mots clés : enfants, diabète de type 1, pompe à insuline, diagnostic, insulinothérapie intensive.

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Alain Chantepie

Membres du jury : Monsieur le Professeur François Labarthe

Monsieur le Professeur Pierre Lecomte

Madame le Docteur Elisabeth Bonnemaïson

Madame le Docteur Caroline Hasselmann

Date de la soutenance : 11 avril 2011