

100 ans d'insulinothérapie

Défis actuels dans le traitement du diabète de type 1 chez l'enfant

Découverte en 1921, l'insuline a été introduite pour la première fois en 1922 comme traitement du diabète de type 1. Cent ans plus tard, elle reste encore le seul traitement médicamenteux utilisé. Les dernières avancées ont contribué à optimiser considérablement le contrôle du métabolisme.

PD Dr méd. Claudia Boettcher^a; Dr méd. Marie-Anne Burckhardt^{b,c}, PhD; Dr méd. Katrin Held^d; Dr méd. Sara Bachmann^{b,c}; Dr méd. Mariarosaria Lang-Muritano^{e,f}; PD Dr méd. Michael Hauschild^g; PD Dr méd. Philippe Klee^h, PhD; Dr méd. Mirjam Dirlwanger^h; Prof. Dr méd. Valérie M. Schwitzgebel^{h,i}

^a Pédiatrie Endocrinologie, Diabetologie und Metabolik, Inselspital, Universitätskinderklinik Bern, Bern; ^b Pédiatrie Endocrinologie und Diabetologie, Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB); ^c Département Klinische Forschung, Universität Basel, Basel; ^d Pédiatrie Endocrinologie und Diabetologie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen, St. Gallen; ^e Pédiatrie Endocrinologie und Diabetologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich; ^f Forschungszentrum für Kinder, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich; ^g Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Département femme-mère-enfant (DFME), Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^h Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétriques, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève; ⁱ Centre facultaire du diabète, Université de Genève, Genève

Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes chez les enfants, avec une augmentation annuelle de l'incidence de 3% [1]. L'étiologie du DT1 est inconnue, mais un dérèglement de l'auto-immunité, documenté par la circulation d'autoanticorps, ainsi qu'une prédisposition génétique sont impliqués. Chez les enfants, le risque de développer un DT1 est de 0,4%; si des membres de la famille sont déjà atteints de DT1, le risque décuple. De nouvelles données indiquent une nette hausse de l'incidence mondiale durant la pandémie de COVID-19 [2–5]. L'objectif de cet article est de présenter les derniers développements et les défis actuels dans le traitement du DT1 chez les enfants.

L'acidocétose peut-elle être évitée en cas de diagnostic de diabète?

L'acidocétose diabétique (ACD) est une complication aiguë potentiellement mortelle qui peut toutefois être évitée en cas de DT1 nouvel-

lement diagnostiqué, mais aussi déjà traité. Le risque d'ACD survient lorsque les symptômes cardinaux polyurie, polydipsie, fatigue et perte de poids passent inaperçus et que le diagnostic précoce d'un DT1 est manqué. L'ACD s'accompagne notamment des signes cliniques déshydratation, tachycardie, nausées, douleurs abdominales et vomissements, respiration plus profonde et odeur d'acétone ainsi que troubles croissants de la conscience et coma [6]. Sous sa forme aiguë, l'ACD présente un risque d'œdème cérébral [7] et, aujourd'hui encore, de décès dans certains cas [8]. A long terme, une ACD est associée à un contrôle glycémique constamment plus mauvais en cas de manifestation [9]. Chaque épisode d'ACD en présence de diabète signifie en outre un risque fortement accru de survenue d'autres épisodes, même des années plus tard [10]. Des travaux actuels du registre international du diabète montrent, selon les pays, des taux d'ACD en cas de manifestation de DT1 durant l'en-



Figure 1: Affiche pour la prévention de l'acidocétose diabétique (reproduction avec l'aimable autorisation de «diabetesuisse»).

fance ou l'adolescence entre 20% (Suède) et 41% (Italie), avec une tendance récemment à la hausse [11, 12]. Les facteurs de risque d'une ACD en cas de manifestation d'un DT1 sont en particulier l'âge de moins de six ans, l'origine immigrée et en partie le sexe féminin. Au début de la pandémie de COVID-19, le registre germano-austro-helvético-luxembourgeois de la documentation des patientes et patients diabétiques a documenté une hausse considérable du taux d'ACD en cas de manifestation d'un DT1, passant de 25% en 2019 à 45% en 2020 (enfants <6 ans: 52%) [13]. La peur d'une infection de COVID-19 due à la fréquentation d'établissements de soins ainsi qu'une offre médicale réduite durant la pandémie en sont les raisons possibles. Des programmes d'information destinés à réduire le taux d'ACD sont prometteurs: en Australie, un programme sur deux ans a par exemple permis de faire baisser le taux d'ACD de 38 à 14% [14]. De même, des programmes de prévention limités au niveau local mais intensifs, qui fournissaient notamment des informations dans le cadre d'examen d'entrée à l'école, s'avèrent efficaces [15]. En Suisse, une campagne de prévention sous forme d'affiches a été lancée dans les cabinets médicaux et les hôpitaux en 2021, avec la collaboration de l'organisation de patients «diabète suisse» (fig. 1). D'autres actions nationales sont en cours de planification.

Comment réduire le risque d'hypoglycémie et améliorer son traitement?

L'hypoglycémie est la complication aiguë la plus fréquente de l'insulinothérapie chez les enfants atteints de DT1. La définition de l'hypoglycémie et les différents degrés sont présentés au tableau 1 [16].

De nos jours, les hypoglycémies sévères sont rares, l'incidence varie selon de la population entre environ 1,5 et 7,1 événements pour 100 patientes et patients par an. Ce progrès est dû aux insulines modernes et aux technologies perfectionnées, telles que les systèmes de surveillance de glucose en continu (SGC) dotés d'une fonction d'alarme et les systèmes «hybrid closed loop», permettant un bon équilibre métabolique sans hypoglycémies répétées. Un faible taux d'HbA_{1c} ne constitue plus un facteur de risque d'hypoglycémie sévère [17]. Les facteurs de risque actuels demeurent le jeune âge, le trouble de la perception de l'hypoglycémie ainsi que des antécédents d'hypoglycémies sévères [18]. Des handicaps cognitifs tels que des troubles de la mémoire et des difficultés d'apprentissage sont décrits chez les enfants diabétiques. Les hypoglycémies sévères répétées constituent un facteur de risque dans ce domaine. De nouvelles dé-

Tableau 1: Définition de l'hypoglycémie

Degré d'hypoglycémie	Définition
3,0–3,9 mmol/l	Hypoglycémie nécessitant un traitement
<3,0 mmol/l	Hypoglycémie significative
Sévère	Handicap cognitif, aide de tiers*
Coma hypoglycémique	Coma, convulsions

* Le critère aide de tiers n'est pas applicable chez les enfants en bas âge nécessitant de l'aide pour la correction d'hypoglycémies même modérées.

couvertes montrent toutefois que l'acidocétose, l'hyperglycémie et les fluctuations glycémiques jouent également un rôle [19]. Néanmoins, la peur des hypoglycémies, en particulier sévères et nocturnes, représentent une lourde charge pour les parents et peut faire obstacle à un contrôle de la glycémie proche de la norme. Une formation de qualité sur les signes d'hypoglycémie et sa correction rapide est essentielle et contribue à réduire les hypoglycémies [20]. Les hypoglycémies, même sans symptômes, doivent être immédiatement corrigées par la prise de glucides à absorption rapide. Le glucagon, depuis peu aussi disponible sous forme de spray nasal, sert aux novices de traitement en cas d'hypoglycémie sévère avec perte de connaissance. Des insulines sensibles au glucose capables de réagir de manière adaptée à une hausse ou une baisse de glycémie sont actuellement en cours d'étude pour développer une insuline «intelligente». Le premier essai d'un tel composé chez l'être humain a échoué pour des raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [21]. Les accomplissements des trois dernières années laissent toutefois espérer un progrès rapide, tout en montrant que les obstacles restent de taille après 40 ans de recherche [22, 23].

De nouvelles technologies de mesure du glucose

Depuis les années 1990, des appareils mini-invasifs permettant des mesures automatiques et continues du glucose dans le liquide interstitiel sous-cutané ont été développés. Ces appareils font appel à divers systèmes de mise en évidence, dont des techniques basées sur des réactions enzymatiques, des électrodes et la fluorescence [24]. Les indicateurs obtenus par la SGC, tels que le «time in range» (TIR), qui indique le pourcentage des valeurs de glucose dans un intervalle, viennent remplacer ou du moins compléter le taux d'HbA_{1c} en tant qu'indicateur du contrôle du diabète [25]. Les appareils de SGC ne peuvent actuellement pas être considérés comme absolument fiables. Ils peuvent présenter des inexactitudes qui dépendent des variations du temps de latence entre la glycémie et le taux de glucose

interstitiel (4–10 minutes), du site d'insertion du capteur, de l'activité physique, des fluctuations de température ou de l'interférence potentielle de médicaments. Les limitations actuelles des systèmes de SGC nécessitent de maintenir la disponibilité des méthodes de mesure sur sang capillaire comme partie intégrante de la surveillance du DT1. Des appareils portatifs et plus confortables, basés sur de nouvelles technologies non invasives ou mini-invasives, telles que les micro-ondes et des technologies optiques, sont en cours de développement [26]. De nouvelles méthodes électrochimiques, telles que l'extraction du liquide interstitiel au moyen de micro-aiguilles ou le développement de nouveaux biocapteurs enzymatiques intégrant des nanomatériaux, sont très prometteuses. Par ailleurs, des mesures de glucose sont testées dans d'autres échantillons de liquide, tels que la salive, les larmes et la sueur [24]. Le défi que posent toutes ces méthodes reste l'exactitude et la stabilité ainsi que la sensibilité et la spécificité.

Administration automatisée d'insuline: le nouveau standard

Le développement de capteurs plus précis pour mesurer le glucose interstitiel et de processeurs plus petits suffisamment puissants a permis de concevoir des algorithmes destinés à l'administration automatisée d'insuline («automated insulin delivery» [AID]). Le principe de ces systèmes consiste à connecter un SGC avec une pompe à insuline en continu au moyen d'un algorithme. Des algorithmes dits «closed loop» adaptent l'administration d'insuline aussi bien à la hausse qu'à la baisse au taux actuel ou attendu de glycémie. Les systèmes modernes nécessitent l'annonce d'un repas imminent par l'utilisateur afin d'éviter les hyperglycémies postprandiales, et sont qualifiés de systèmes «hybrid closed loop».

L'introduction de ces systèmes change radicalement le traitement du diabète, car ils peuvent adapter individuellement l'administration d'insuline aux fluctuations quotidiennes du besoin en insuline d'une personne, corriger les petites inexactitudes d'évaluation de la quantité de glucides consommée et finalement compenser de nombreux autres facteurs imprédictibles

Tableau 2: Recommandations relatives à la répartition des nutriments

Macronutriments	Pourcentage de l'énergie totale
Glucides totaux	45–55% dont saccharose <10%*
Lipides	30–35% dont <10% acides gras saturés et trans
Protéines	15–20%

* La valeur cible à long terme n'est même que de 5%.

influençant la glycémie. Ces systèmes présentent de multiples avantages en termes de contrôle du métabolisme, mais aussi pour ce qui est de l'amélioration de la qualité de vie des patientes et patients, en particulier la nuit [27, 28]. Les systèmes actuellement disponibles ont été testés dans des études randomisées réalisées sur une période d'au moins six mois dans un contexte «real life». Par rapport à un traitement uniquement par pompe à insuline et capteur de glucose (sans algorithme), tous les algorithmes évalués sont associés à un contrôle du diabète nettement meilleur [29]. En Suisse, quatre systèmes sont actuellement autorisés: les systèmes «780G» de Medtronic [30], «Control-IQ» de Tandem [31], «CamAPS» d'YpsoPump [61] et «DBLG1» de Diabeloop [32]. D'autres systèmes, en particulier destinés à la connexion de pompes sans fil comme «Omnipod 5», sont annoncés [33]. Aux systèmes commerciaux actuellement disponibles ont précédé des systèmes développés par les utilisateurs eux-mêmes et mis librement à la disposition de toute la communauté diabétique. Les systèmes «do it yourself» les plus connus sont «AndroidAPS» et «Loop». Ces systèmes ne sont pas approuvés par les autorités réglementaires telles que la «Food and Drug Administration» (FDA) ou Swissmedic

[33]. Afin d'accompagner les personnes concernées sur leur parcours, la formation thérapeutique reste essentielle. En particulier le calcul des glucides et la libération préprandiale de bolus d'insuline demeurent fondamentaux, car les algorithmes requièrent une exécution manuelle pour ces actions. Enfin, les connaissances générales sur le diabète restent essentielles pour que les patientes et patients comprennent comment leur système fonctionne, aient des attentes réalistes à l'égard de leur appareil et puissent poursuivre le traitement manuellement en cas de panne technique [34]. Cela signifie que la condition requise pour le succès thérapeutique demeure la participation prépondérante et active des patientes et patients ou de leurs parents au traitement.

L'alimentation saine reste un pilier essentiel du traitement intégral du diabète

La gestion alimentaire est une composante essentielle du traitement du diabète, car seule la connaissance de l'indice glycémique des aliments permet un dosage adéquat de l'insuline. Les recommandations nutritionnelles tiennent compte de l'apport suffisant en énergie et nutriments pour un développement conforme à l'âge, des préférences personnelles,

de l'activité physique ainsi que de la prévention et la gestion de la surcharge pondérale / l'obésité. En principe, les aliments les plus frais et les moins transformés possibles doivent être privilégiés [35].

Un contrôle glycémique optimal nécessite un équilibre entre prise alimentaire, besoin métabolique, dépense énergétique et profil d'action de l'insuline [36, 37]. Le calcul correct de la teneur en glucides («carb counting») fait toujours partie du quotidien diabétique, mais il existe désormais diverses applications sur le diabète qui facilitent cette tâche [38]. Les directives internationales ne préconisent pas de régime réduit en glucides chez les enfants et adolescents atteints de DT1 [39, 40], la consommation de saccharose doit toutefois être limitée à <10% de l'apport énergétique journalier total (tab. 2). Les boissons sucrées (même les jus de fruits) doivent en principe être évités.

Après des repas à teneur élevée en lipides et protéines, une hausse retardée de la glycémie est souvent observée avec les SGC. C'est pourquoi l'unité lipides / protéines (ULP) est de plus en plus utilisée en plus de l'unité de glucide (UG). Une ULP représente 100 kcal sous forme de lipides et protéines (tab. 3). Le besoin en insuline pour 1 ULP est équivalent à celui nécessaire pour 10 g de glucides, le bolus d'insuline devant être administré de manière différée.

Des études indiquent que le calcul de l'insuline basé sur l'UG et l'ULP aboutit à une hausse postprandiale du glucose plus faible après consommation de repas riches en glucides et lipides / protéines [39, 40].

Comment intégrer l'activité physique dans le traitement?

Chez les enfants atteints de DT1, l'activité physique (AP) exerce une influence positive sur le profil lipidique, l'endurance, la composition corporelle et la qualité de vie [41, 42]. Pour les enfants atteints de DT1, il est recommandé de pratiquer au moins 60 minutes de sport modéré par jour ainsi qu'une activité intense trois fois par semaine pour renforcer les muscles et les os [43]. L'effet de l'AP sur la glycémie dépend de la durée, de l'intensité et du type d'activité (tab. 4) ainsi que de l'heure et de l'insuline active dans l'organisme, qui est liée au dernier bolus d'insuline administré.

Une activité aérobie modérée fait baisser la glycémie en renforçant le transport du glucose vers le muscle, tandis qu'une activité anaérobie intense accroît la glycémie sous l'influence des hormones de contre-régulation, car la production de glucose dans le foie dépasse l'utilisation dans le muscle [41, 43–45]. Il est donc important d'adapter les doses d'insuline et la prise de glucides aux différentes variables, même si l'ac-

Tableau 3: Algorithme de Pankowska relatif à l'unité lipides / protéines

Unité lipides/protéines (ULP)	Valeur énergétique	Durée d'action sur le métabolisme
1 ULP	100 kcal	3 heures
2 ULP	200 kcal	4 heures
3 ULP	300 kcal	5 heures
>4 ULP	>400 kcal	7–8 heures

Tableau 4: Exemples d'activités physiques selon le type et l'intensité

Type d'activité	Intensité légère à modérée	Intensité modérée à élevée
Aérobie	Randonnée, cyclisme	Course à pieds, cyclisme, ski, natation
Anaérobie	Gymnastique	Sprint, haltérophilie, développement musculaire
Mixte		Football, handball, hockey, tennis, sports d'équipe

tivité de l'enfant reste souvent spontanée. Les recommandations pratiques sont présentées au tableau 5.

L'emploi de systèmes «hybrid closed loop» facilite la prévention et la détection d'hypoglycémies, mais la gestion de l'AP reste un défi même avec cette technologie avancée. Les recommandations d'adaptation doivent toujours être personnalisées pour chaque patiente et patient, et reposer sur les expériences individuelles [46, 47].

Les effets psychologiques du DT1 doivent être mieux pris en considération et traités

Le diagnostic d'un DT1 est difficile pour toute famille, d'où l'importance d'un accompagnement psychologique dès le début. La prise en charge interdisciplinaire du diabète inclut, outre l'équipe composée de médecins, d'un conseil infirmier spécialisé du diabète et d'une consultation diététique, un coaching psychologique (fig. 2) [48].

Par ailleurs, un système familial fonctionnel et l'environnement social sont des éléments centraux et ont une influence positive sur la gestion du diabète [49]. Cela peut aussi être une contrainte car les parents deviennent également thérapeutes, en particulier avec les plus jeunes.

La peur de l'hypoglycémie (nocturne) est mentionnée comme l'une des principales inquiétudes des enfants et adolescents atteints de DT1 et surtout de leurs parents [50, 51], bien que les hypoglycémies sévères soient, comme déjà évoqué, rares. Des études montrent aussi que les enfants et adolescents présentent une incidence supérieure de dépression, troubles anxieux et troubles du comportement alimentaire [52–54]. L'évaluation régulière de la santé psychique par l'équipe interdisciplinaire de prise en charge du diabète, avec possibilité d'un soutien psychologique rapide, est recommandée [48].

Les technologies modernes relatives au diabète, telles que les systèmes SGC et les pompes à insuline avec dosage automatisé, peuvent

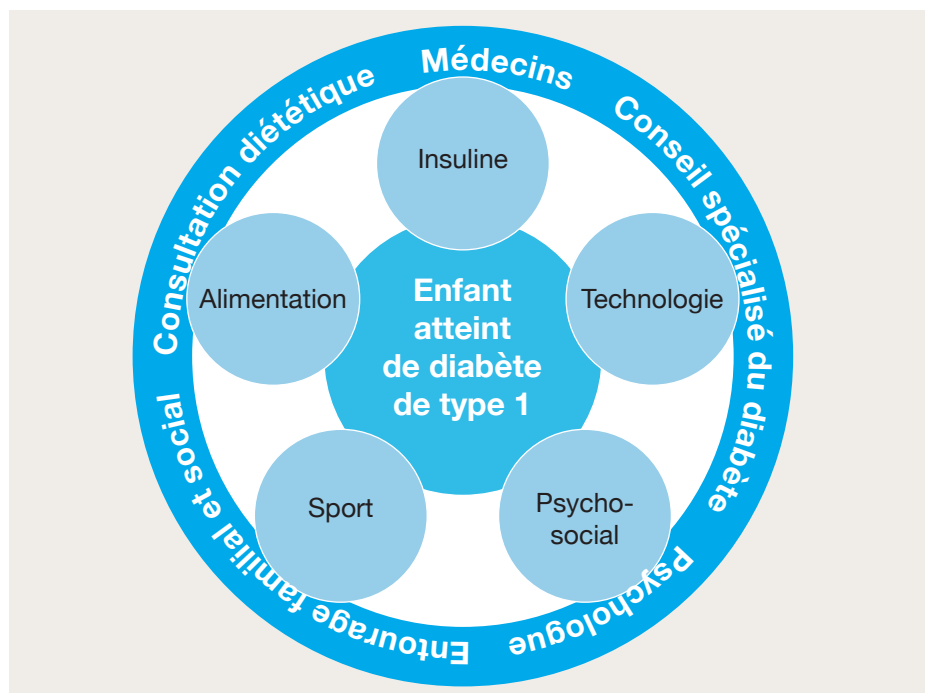


Figure 2: Traitement interdisciplinaire de l'enfant et l'adolescent atteints de diabète de type 1.

atténuer la peur de l'hypoglycémie et améliorer la qualité de vie [48, 56]. En même temps, elles peuvent toutefois aussi entraîner une contrainte accrue du fait d'alarmes fréquentes ou un sentiment d'être dépassé en raison de la quantité de données et accroître la visibilité du diabète de l'extérieur. La possibilité de «surveiller» la glycémie, notamment par des personnes de référence, peut offrir un soulagement (par exemple chez les jeunes enfants), mais aussi présenter un potentiel de conflit (par exemple chez les adolescents) [57]. De plus, la facilité d'intégration de la technologie dans le quotidien joue un rôle essentiel pour la qualité de vie [57, 58].

Perspectives

- Le besoin de développement d'insulines «intelligentes» à action variable, qui s'adaptent à la glycémie, est évident.

- Les progrès de la génétique permettent d'identifier les individus présentant un risque accru de développer un DT1. Cette population pourrait servir de cohorte pour rechercher de nouvelles méthodes thérapeutiques telles que les immunomodulateurs et prévenir l'apparition du diabète. L'introduction du traitement personnalisé (= médecine de précision) suivrait.
- Le développement de nouveaux algorithmes par intelligence artificielle comme le «machine learning» est poursuivi à des fins de soutien du traitement.
- D'autres points forts de la recherche incluent la transplantation de cellules β développées à partir de cellules souches, l'amélioration de la survie des cellules β , la régénération des cellules β et la transdifférenciation d'autres cellules corporelles en cellules β .

Tableau 5: Adaptations de la dose d'insuline et de l'apport en glucides à l'activité physique (modifié selon les recommandations de l'ISPAD [60])

Action	Moyen
Surveillance de la glycémie / du glucose interstitiel	Encouragez les enfants à contrôler les valeurs de glucose avant, pendant et après l'AP. L'utilisation de la surveillance du glucose interstitiel en continu ou par balayage intermittent (CGM-isCGM) est appropriée, mais doit tenir compte des tendances indiquées par les flèches [59, 60]
Adaptation de la dose d'insuline	Activité sportive prévue de plus de 30 minutes: réduction de la dose d'insuline du repas précédant l'AP de 25–75% ou de la dose d'insuline du repas pris après l'AP. En cas de traitement par pompe à insuline, la pompe peut être déconnectée au moins 90 minutes avant le début de l'AP ou le taux basal réglé temporairement sur le menu «sport». Après une AP répétée, le taux basal doit être réduit avant le coucher ou la dose d'insuline basale réduite de 20–50% [44].
Apport supplémentaire de glucides	Avant l'AP, si la glycémie est <7 mmol/l, consommer 10–20 g de glucides [59]. Chez les enfants non entraînés ou les enfants présentant un risque élevé d'hypoglycémie, une glycémie >9 mmol/l peut être recommandée. Il est aussi possible d'ajouter un encas à partir d'une heure d'AP continue.

AP: activité physique; ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

Conclusions

Etant donné que la fréquence de l'acidocétose en début de diabète est inversement proportionnelle à l'âge, les enfants en bas âge (<6 ans) présentent le risque le plus élevé. L'acidocétose pourrait être évitée par un diagnostic précoce, cela justifie une campagne nationale de prévention, d'autant plus à une époque où le monde médical se concentre sur le COVID-19. Les médecins généralistes jouent un rôle décisif dans la détection précoce du DT1. Les avancées technologiques avec le développement de la mesure du glucose en continu et de l'administration automatisée d'insuline par des pompes à insuline hybrides ont contribué de manière déterminante à améliorer le contrôle du métabolisme. L'alimentation et l'activité physique, qui sont à intégrer dans l'administration automatisée d'insuline, forment deux autres piliers du traitement du DT1. La charge psychologique causée par le diabète et la dépendance aux outils d'aide numériques ne doivent pas être sous-estimées.

L'essentiel pour la pratique

- Les campagnes de prévention peuvent réduire considérablement la survenue de l'acidocétose. La prise en compte systématique du diabète dans le diagnostic différentiel pourrait faire baisser le taux de diagnostics manqués chez les jeunes patientes et patients.
- Les progrès dans le traitement du diabète de type 1, en particulier l'administration automatisée d'insuline, permettent d'obtenir une valeur d'HbA_{1c} proche de la norme, sans augmenter le risque d'hypoglycémie sévère.
- Une bonne formation sur les signes d'hypoglycémie et la correction rapide est essentielle pour réduire les hypoglycémies.
- Administration automatisée d'insuline: les systèmes les plus avancés technologiquement sur le marché suisse sont les pompes à insuline qui sont reliées à une mesure de glucose en continu et adaptent l'administration d'insuline aussi bien à la hausse qu'à la baisse.
- L'accompagnement psychologique de toute la famille qui entoure l'enfant malade est très important car des dépressions, troubles du comportement alimentaire et états anxieux surviennent fréquemment.

Correspondance

Prof. Dr méd. Valérie Schwitzgebel
Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques
Département de pédiatrie, gynécologie et obstétriques
Hôpitaux universitaires de Genève
Rue Willy Donzé 6
CH-1211 Genève 14
Valerie.Schwitzgebel[at]unige.ch

Disclosure statement

CB a déclaré avoir reçu des subventions de conférence/voyage de la part de NovoNordisk dans le cadre de la réunion annuelle de l'ESPE 2022. KH a indiqué avoir reçu des subventions d'Amryt Pharma (honoraires de conférencier, Forum sur la leptine, 2021) et de NovoNordisk (participation à la réunion annuelle de la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique, 2021). PK a déclaré avoir reçu des subventions pour des conférences/voyages (Pédiatrie Update Refresher 2020, réunion annuelle de l'ESPE 2019). VMS a indiqué avoir reçu des subventions d'Eli Lilly (honoraires de conférence, à l'attention de l'institution) et d'Insulet Corporation (participation à l'Advisory Board, à l'attention de l'institution). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références recommandées

- 6 Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):155–77.
- 17 Haynes A, Hermann JM, Clapin H, Hofer SE, Karges B, Jones TW, et al. Decreasing trends in mean HbA_{1c} are not associated with increasing rates of severe hypoglycemia in children: a longitudinal analysis of two contemporary population-based pediatric type 1 diabetes registries from Australia and Germany/Austria between 1995 and 2016. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1630–6.
- 29 Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, Alexandraki K, Tentolouris N, Stefanadis C, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: a systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. 2019;90:20–30.
- 35 Popkin BM, Barquera S, Corvalan C, Hofman KJ, Monteiro C, Ng SW, et al. Towards unified and impactful policies to reduce ultra-processed food consumption and promote healthier eating. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(7):462–70.
- 55 Abraham MB, de Bock M, Smith GJ, Dart J, Fairchild JM, King BR, et al. Effect of a hybrid closed-loop system on glycemic and psychosocial outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(12):1227–35.



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09285>.



PD Dr méd. Claudia Boettcher
Pädiatrische Endokrinologie,
Diabetologie und Metabolik, Inselspital,
Universitätskinderklinik Bern, Bern