

PROGRÈS TECHNOLOGIQUES ET NOUVEAUTÉS EN INSULINOTHÉRAPIE AU COURS DE LA DERNIÈRE DÉCENNIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT DIABÉTIQUES

FUDVOYE J (1), PARENT AS (1), LEBRETHON MC (1)

RÉSUMÉ : Au cours de ces dernières années, les nouvelles avancées technologiques et thérapeutiques ont marqué la prise en charge du diabète de l'enfant et de l'adolescent amenant ainsi à définir de nouveaux objectifs thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 1 - Enfants - Adolescents - Thérapeutique*

TECHNOLOGICAL PROGRESS AND NOVELTY IN INSULIN THERAPY DURING THOSE LAST TEN YEARS FOR DIABETES CHILDREN AND ADOLESCENTS

SUMMARY : These last few years, new advances in technologies and modern insulin regimens have improved diabetes care for children and adolescents and have led to the definition of new therapeutic goals.

KEYWORDS : *Type 1 diabetes - Children - Adolescents - Therapy*

INTRODUCTION

Au cours de ces 10 dernières années, la prise en charge du diabète de l'enfant et de l'adolescent a été marquée par l'arrivée de nouvelles insulines et technologies. Ces progrès permettent de mieux adapter la thérapeutique avec, notamment, un meilleur contrôle de l'hyperglycémie, la prévention de l'hypoglycémie et la préservation de la qualité de vie. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) n'est plus le seul paramètre à prendre en compte dans l'évaluation du contrôle glycémique. En effet, le pourcentage de temps passé dans la cible thérapeutique (% time in range, %TIR) se dessine comme un outil indispensable dans l'évaluation d'un bon contrôle glycémique. Cependant, cette nouvelle approche s'accompagne également d'une très nette augmentation du temps d'éducation du jeune et de sa famille (parents et personnes en charge du jeune dans l'environnement immédiat) et d'une intensification du suivi avec un impact non négligeable sur les familles. De plus, les nouveaux objectifs thérapeutiques ne seront atteints par la plus grande majorité de nos jeunes que si, parallèlement à ces nouvelles technologies, un cheminement vers l'acceptation de la maladie et de ses contraintes est entrepris.

L'INSULINOTHÉRAPIE

Après les insulines humaines, sont apparus les analogues à action ultra-rapide (lispro-Humalog[®], aspart-NovoRapid[®], glulisine-Apidra[®]) et les analogues à action prolongée (glargine-100-Lantus[®], détémir (IDet)-Levemir[®]), ayant pour objectif de s'approcher le plus possible du profil d'action de l'insuline endogène. Plus récemment, notre arsenal théra-

peutique a été complété par des insulines soit à délai d'action encore plus court, soit à délai d'action encore plus long, particulièrement utile chez les jeunes qui connaissent, en fonction de l'âge, des besoins en insuline variables du fait de leurs besoins énergétiques spécifiques, de la croissance, de la puberté et d'un style de vie souvent imprévisible.

L'insuline aspart à action ultra-rapide FIASP[®] est une insuline commercialisée en Belgique chez l'enfant de plus de 1 an depuis décembre 2019. Il s'agit d'une nouvelle formulation de l'insuline aspart (NovoRapid[®]) à laquelle deux excipients (niacinamide et L-arginine) sont ajoutés. Cet ajout permet d'accélérer le taux d'absorption de l'insuline et, ainsi, de favoriser un effet anti-hyperglycémiant plus précoce au moment des repas. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui comparent, chez les enfants et les adolescents, l'insuline faster aspart à l'insuline aspart confirment, comme chez l'adulte (1), un délai d'action plus rapide de 5 à 7 minutes et une exposition à l'insuline plus élevée (de 78 à 147 %) durant les 30 premières minutes qui suivent l'injection avec l'insuline faster aspart (2). Les résultats de l'étude ONSET 7 (3), chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, confirment, comme chez l'adulte, la sécurité et l'efficacité de l'insuline faster aspart dans un schéma de traitement de type basal-prandial. On note une amélioration du contrôle glycémique global en faveur de l'insuline faster aspart avec une amélioration de l' HbA_{1c} , une non-infériorité de l'insuline faster aspart injectée en post-prandial *versus* l'insuline aspart injectée en pré-prandial et une diminution de l'hyperglycémie post-prandiale avec l'insuline faster aspart *versus* aspart lorsqu'elles sont toutes deux injectées en pré-prandial. Le taux de survenue d'hypoglycémies est comparable dans les deux groupes. Cette action plus rapide de la FIASP[®] apporte un confort supplémentaire

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

chez l'enfant ou l'adolescent en diminuant ainsi le temps d'attente entre l'injection d'insuline et le début du repas. L'utilisation de la FIASP® dans le schéma d'insulinothérapie par infusion continue d'insuline en sous-cutané (pompe à insuline) chez l'enfant est supportée par des preuves provenant d'études chez l'adulte (1).

L'insuline dégludec IDeg (Tresiba®) est une insuline basale à action ultra-longue commercialisée en Belgique depuis avril 2019 pour l'enfant de plus de 1 an. Il s'agit d'une insuline basale de nouvelle génération avec un profil pharmacocinétique plat et de longue durée d'action (1). Les données pédiatriques comparant IDeg *versus* IDet, dans un régime basal-prandial, montrent des valeurs d'HbA_{1c} comparables avec, cependant, des glycémies à jeun inférieures, une réduction de la survenue d'hypoglycémies nocturnes et de cétose et une réduction de la dose d'insuline (4). En pratique clinique (5), l'insuline dégludec offre, du fait de sa demi-vie longue, une plus grande flexibilité dans son utilisation qui peut être particulièrement utile chez les adolescents qui auraient tendance à retarder, voire omettre, leurs injections d'insuline lente. Une seule injection par jour suffit, contrairement à la IDet qui peut nécessiter deux injections par jour. Du fait de son pH à 7,6, l'injection peut être perçue comme moins douloureuse comparativement au pH à 4,0 de l'insuline glargine. L'initiation de l'insulinothérapie par dégludec nécessite une phase d'adaptation de 72 h pour atteindre le plateau de stabilité. Il est conseillé lors du «switch» d'une autre insuline basale vers l'insuline dégludec de réduire la dose de 10 à 20 %.

L'insuline glargine 300 U/ml (Gla-300) (Toujeo®) est un analogue de deuxième génération à durée d'action plus longue et avec un profil d'activité plus régulier (1). Cette insuline est commercialisée en Belgique chez l'enfant à partir de 6 ans depuis décembre 2019. L'étude EDITION Junior comparant Gla-100 *versus* Gla-300, dans le cadre d'un régime basal-prandial, montre une non-infériorité de la Gla-300 en termes d'HbA_{1c}, une incidence numérique plus basse pour ce qui concerne les hypoglycémies sévères et une incidence numérique plus basse en termes d'hyperglycémies avec cétose (6). Cette insuline est administrée une fois par jour et nécessite des ajustements individuels de dose.

LES SYSTÈMES DE MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE INTERSTITIEL (CGM)

Depuis une dizaine d'années, les CGM («Continuous Glucose Monitoring») ont été développés, permettant ainsi de mesurer la concentration de glucose interstitiel à chaque instant de la journée

et d'obtenir le profil glycémique des dernières heures. Grâce à ces systèmes, il est possible de mieux comprendre l'excursion glycémique après un repas, après une activité physique ou la nuit et, ainsi, de mieux adapter l'insulinothérapie à la vie réelle. Les très nombreuses études soulignent l'efficacité et la sécurité de ces systèmes de lecture, permettant un meilleur contrôle glycémique, une réduction du taux de l'HbA_{1c}, une réduction des hypoglycémies et une moindre variabilité glycémique (7). La présence des flèches de tendance est particulièrement utile pour l'anticipation thérapeutique et l'adaptation de l'insulinothérapie. La majorité de ces systèmes nécessite une calibration avec une glycémie en capillaire au moins deux fois par jour pour une meilleure précision. Cependant, l'accès à ces outils a été longtemps limité, mais ces systèmes sont maintenant largement utilisés depuis leur remboursement en Belgique.

Depuis juillet 2016, les patients de plus de 4 ans peuvent bénéficier du remboursement du système CGM, Free Style Libre, système de mesure en continu, mais avec lecture discontinuée à la demande «scan» (isCGM). Ce système, un peu différent des autres CGM en temps réel (rtCGM) ne nécessite pas de calibration et se remplace tous les 14 jours. Dans la population pédiatrique, il est reconnu comme sûr. Il faut cependant noter l'existence d'une large variabilité individuelle avec des différences parfois importantes entre la glycémie scannée et la glycémie capillaire, cette dernière primant en cas de discordances clinique et glycémique. L'expérience de cette nouvelle technologie est particulièrement positive chez les jeunes et leurs proches, même si on note, chez un certain nombre de jeunes, des réactions cutanées locales (8). Un des désavantages de ce système était aussi l'absence d'alarme en cas d'hypoglycémies ou d'hyperglycémies, mais Abbott vient de commercialiser sa nouvelle version avec alarmes.

Actuellement disponible aussi avec remboursement, le rtCGM Dexcom G5 Mobile avec la fonction Dexcom Share intégrée permettent de partager, à distance, les informations sur les appareils connectés Apple et Android. Ce CGM peut être utilisé chez l'enfant de plus de 2 ans et il nécessite deux calibrations par jour. Une étude récente montre une réduction de la peur des hypoglycémies par les parents du fait de la surveillance à distance possible avec alarme, ainsi qu'une réduction du stress parental et une amélioration de la qualité du sommeil chez les parents (9). Ces CGM peuvent être utilisés quel que soit le régime d'insulinothérapie, en multi-injections de type basal-prandial ou pompe à insuline.

Le système MiniMed™ 640G est disponible en Belgique depuis mai 2015 avec remboursement du rtCGM Enlite en 2017. Cette technologie permet l'arrêt de l'infusion d'insuline par la pompe avant la survenue d'hypoglycémies. La revue des études pédiatriques (10) confirme la réduction des hypoglycémies avec ce système, sans modification du taux d'HbA_{1c}. Il est aussi particulièrement important de ne pas interférer avec le système et de «let the algorithm do the work». En effet, lors de l'arrêt de la pompe à insuline avant hypoglycémie, il est déconseillé de se resucrer, sauf si symptomatologie clinique, car il existe un risque de rebond hyperglycémique (11). La comparaison chez l'enfant et l'adolescent sous pompe à insuline entre rtCGM et isCGM confirme également la réduction du temps passé en hypoglycémie, une moindre variabilité glycémique avec augmentation du %TIR, sans modification du taux d'HbA_{1c}. Les contraintes de ce système sont, cependant, les calibrations deux fois par jour qui doivent être faites avec des glycémies stables et la nécessité de bien gérer les alarmes (12).

Le système MiniMed™ 670G a été commercialisé en octobre 2018. Celui-ci est autorisé pour les enfants de plus de 7 ans. Ce système ajuste automatiquement le débit de base en insuline en fonction de la glycémie (mode automatique), mais peut être utilisé en mode manuel comme une simple pompe à insuline. Les données de la littérature concernant l'utilisation de ce système, chez l'adulte et l'adolescent (1), l'enfant de 7-13 ans (13) et aussi l'enfant de moins de 7 ans (14), montrent un meilleur contrôle glycémique en mode automatique *versus* mode manuel, avec une réduction du taux d'HbA_{1c}, une augmentation du %TIR et un pourcentage moindre en hypoglycémies, excepté l'étude chez l'enfant de moins de 7 ans. Cependant, il est important, à nouveau, de ne pas interférer avec le mode automatique de la pompe à insuline, ce qui peut ne pas convenir aux personnes dans le contrôle absolu. Par ailleurs, les contrôles glycémiques en capillaire, demandés en plus des contrôles glycémiques de calibration, peuvent interférer avec la qualité de vie du jeune. Cet aspect devra être mieux analysé.

LES NOUVEAUX OBJECTIFS POUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

En termes d'HbA_{1c}, l'objectif recommandé actuellement par l'ISPAD («International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes») (15) est un taux d'HbA_{1c} < à 53 mmol/mol (< 7 %) chez les enfants et adolescents ayant accès à des «soins complets», c'est-à-dire bénéficiant du

traitement par analogues de l'insuline, des technologies de délivrance de l'insuline avancée et qui ont la possibilité de contrôler régulièrement leur glycémie et/ou d'utiliser le CGM. Un objectif d'HbA_{1c} plus élevé, < 58 mmol/mol (< 7,5 %) doit être considéré pour les jeunes patients évoluant dans le contexte suivant : incapacité à exprimer les symptômes d'hypoglycémies, antécédents d'hypoglycémies sévères, ou encore, disponibilité des ressources limitée.

En plus de l'enjeu de prévenir les complications à long terme du diabète, l'obtention d'un bon contrôle glycémique permet de prévenir les effets délétères de l'hyperglycémie chronique sur le développement cérébral et le fonctionnement neurocognitif (16). A l'inverse, les hypoglycémies sévères, surtout chez le jeune enfant, sont aussi associées à des effets délétères neurocognitifs (17).

Même si l'HbA_{1c} reflète l'équilibre glycémique moyen des 2-3 derniers mois, elle ne donne que peu d'informations concernant les complications aiguës d'hypo- ou d'hyperglycémies. De plus, elle ne permet pas d'identifier les variabilités glycémiques au sein d'une même journée ou entre différentes journées. Par ailleurs, certaines conditions peuvent interférer avec la mesure de l'HbA_{1c}, notamment la présence d'une anémie, d'une hémoglobinopathie ou d'une carence en fer.

Même si l'HbA_{1c} reste actuellement le paramètre le plus étudié par rapport à sa corrélation avec le risque de développer des complications micro- et macrovasculaires à long terme (18), son interprétation doit, maintenant, être corrélée à l'interprétation des données de glycémie en continu. Ces dernières permettent d'évaluer les taux de glucose en continu et, ainsi, de comparer les fluctuations de la glycémie à tout moment et d'identifier le pourcentage de temps passé dans une cible considérée comme «safe». De plus, ces données permettent de mieux apprécier les effets à court terme d'une intervention thérapeutique. Le **Tableau I** reprend la comparaison entre les données de l'HbA_{1c} et l'analyse des données de glycémie en continu. De plus, il apparaît que, chez certains patients, l'HbA_{1c} n'est pas bien corrélée au taux de glucose moyen, malgré l'absence des conditions précitées (19).

De nouvelles cibles thérapeutiques ont donc été définies pour l'analyse du contrôle glycémique des patients diabétiques de type 1 bénéficiant du contrôle du glucose en continu (20). La cible thérapeutique est définie comme un intervalle de glycémie entre 70 et 180 mg/dl. Le pourcentage de temps passé dans la cible thérapeutique est idéalement supérieur à 70 %. Un cut-off de 60 % est recommandé pour les

Tableau I. Comparaison entre les données de l'HbA_{1c} et l'analyse des données de glycémie en continu.

HbA _{1c}	Glucose en continu
Evaluation d'un seul taux d'HbA _{1c}	Evaluation des taux de glucose en continu
Comparaison des taux d'HbA _{1c} tous les 3 mois	Comparaison des fluctuations de la glycémie à tout moment
Pas d'informations concernant les hypo- ou hyperglycémies survenant au sein d'une journée	Informations concernant l'évolution des taux de glucose au cours de la journée et identification du pourcentage de temps dans la cible thérapeutique
Plus difficile d'évaluer les effets d'une intervention thérapeutique en aigu	Plus apte à évaluer les effets d'une intervention thérapeutique en aigu

D'après Pr. Danne T.

enfants ou adolescents pour lesquels une HbA_{1c} de 7,5 % est recommandée. Le pourcentage de temps passé en dessous de 70 mg/dl est idéalement en dessous de 4 % et le pourcentage de temps passé en dessous de 54 mg/dl doit être inférieur à 1 %. Pour les valeurs supérieures à 180 mg/dl, le pourcentage de temps passé au-dessus de ces valeurs doit être inférieur à 25 %.

CONCLUSION

Nous disposons d'un arsenal thérapeutique actuellement important pour prendre en charge, de façon optimale, les jeunes patients avec un diabète de type 1. Le choix du type de schéma d'insulinothérapie (basal-prandial en multi-injections ou pompe à insuline), du type d'insuline et du type de CGM devra se faire au cas par cas, en tenant compte de l'âge, du contrôle métabolique, de la demande des parents et du jeune et de l'observance thérapeutique, entre autres facteurs. Les objectifs thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent sont idéalement un taux d'HbA_{1c} < 53 mmol/mol et un pourcentage de 70 % des valeurs glycémiques dans le «range» thérapeutique de 70-180 mg/dl.

BIBLIOGRAPHIE

- Radermecker RP, Philips JC. Avancées thérapeutiques et technologiques dans la prise en charge du patient diabétique de type 1 adulte. *Rev Med Liege* 2020;**75**:399-405.
- Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017;**18**:903-10.
- Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes : the ONSET 7 trial. *Diabetes Care* 2019;**42**:1255-62.

- Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin apart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;**16**:164-76.
- Thalange N, Biester T, Danne T. Clinical use of degludec in children and adolescents with T1D : a narrative review with fictionalized case reports. *Diabetes Ther* 2019;**10**:1219-37.
- Danne T, Tamborlane WV, Malievsky O, et al. *Insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) provides effective glycemic control in youths with type 1 diabetes (T1D): the EDITION Junior study*. Poster presented at the 45th Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2019;Boston:USP240;2.
- Rodbard D. Continuous glucose monitoring : a review of recent studies demonstrating improves glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017;**19**:25-37.
- Massa GG, Gys I, Op't Eyndt A, et al. Evaluation of the FreeStyle libre flash glucose monitoring system in children and adolescents with type1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2018;**89**:189-99.
- Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, et al. The use of continuous glucose monitoring with remote monitoring improves psychosocial measures in parents of children with type 1 diabetes. A randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2018;**41**:2641-3.
- De Ridder F, den Brinker M, De Block C. The road from intermittently scanned continuous glucose monitoring to hybrid closed-loop systems. Part B : results from randomized controlled study. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;**10**:1-17.
- Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. Let the algorithm do the work. Reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2017;**19**:173-82.
- Massa GG, Gys I, Bevilacqua E, et al. Comparison of flash glucose monitoring with real time continuous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;**152**:111-8.
- Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety evaluation of the MiniMed 670G system in children 7-13 years of age with type1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;**21**:11-20.
- Salehi P, Roberts AJ, Kim GJ. Efficacy and safety of real-life usage of MiniMed 670G automode in children with type 1 diabetes less than 7 years old. *Diabetes Technol Ther* 2019;**21**:448-51.
- DiMeglio LA, Acerini E, Codner E, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018 : glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;**19**:105-14.
- Rayan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol* 2016;**71**:563-76.
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA_{1c}: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 2017;**18**:643-50.
- Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The fallacy of average : how using HbA_{1c} alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;**40**:994-9.
- Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA_{1c} level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes : Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019;**366**:l4894.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal R, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;**42**:1593-603.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr M.-C. Lebrethon, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : Marie-christine.lebrethon@chuliege.be