

Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 1 (insuline, alimentation, sport) : « Dorchy's recipes »

Treatment management in type 1 diabetes (insulin, diet, sport) : « Dorchy's recipes »

Harry Dorchy

Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles

RESUME

Le traitement du diabète de type 1 doit permettre une vie aussi compétitive sur les plans physique et intellectuel que celle des non-diabétiques, et offrir une bonne qualité de vie. Enfin, il doit éviter l'apparition de complications potentiellement invalidantes à moyen et long termes. A cette fin, une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % doit être maintenue ad vitam. Il doit aussi être étranger à tout dogmatisme ; on peut obtenir une aussi bonne HbA1c avec 2 ou ≥ 4 injections par jour, voire des pompes à insuline, à condition de donner les bonnes recommandations (rôle d'une équipe pluridisciplinaire compétente) et de les suivre (rôle du patient et de sa famille).

Les analogues de l'insuline, à actions ultrarapide et retardée, n'améliorent pas nécessairement l'hémoglobine glyquée, mais bien le confort de vie. Dans l'insulinothérapie à 2 injections quotidiennes, les analogues ultrarapides sont très utiles pour permettre une grasse matinée ou pour s'offrir des extra alimentaires. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, les analogues à action retardée réduisent les hypoglycémies nocturnes et les hyperglycémies au lever.

Une alimentation normale est préconisée pour éviter l'athérosclérose, mais la répartition nyctémérale des glucides est importante dans l'insulinothérapie en 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines. Croire qu'il existe une corrélation linéaire entre x unités d'insuline et la métabolisation de y gr de glucides est antiphysiologique et compter les hydrates de carbone est un non-sens.

Les fluctuations glycémiques liées à l'activité physique dépendent largement de l'imprégnation insulinique. En cas de déficience en insuline, et donc de mauvais contrôle métabolique caractérisé par de l'hyperglycémie, voire de la cétose, l'effort physique peut aggraver

ABSTRACT

The principal aims of therapeutic management of the child, adolescent and adult with type 1 diabetes are to allow good quality of life and to avoid long-term complications by maintaining blood glucose concentrations close to the normal range and an HbA1c level under 7 %. The number of daily insulin injections, 2 or ≥ 4 , by itself does not necessarily give better results, but the 4-injection regimen allows greater freedom, taking into account that the proper insulin adjustment is difficult before adolescence. Successful glycemic control in young patients depends mainly on the quality and intensity of diabetes education. Any dogmatism must be avoided.

Due to their pharmacokinetic characteristics, fast-acting and long-acting insulin analogues have specific indications in both the twice-daily injection regimen and the basal-bolus insulin therapy. They improve quality of life, without necessarily reducing HbA1c.

Dietary recommendations issued over the last few years are the same for diabetic and non-diabetic individuals in order to avoid degenerative diseases. In the twice-daily free-mix regimen, the allocation of carbohydrates throughout the day is essential. There is no linear correlation between the metabolization of x grams of glucose by y units of insulin and carbohydrate counting is a piece of nonsense.

Glycemic changes during exercise depend largely on blood insulin levels. In the young diabetic, during insulin deficiency, and therefore in a poor degree of metabolic control, i.e. hyperglycemic and ketotic, exercise accentuates hyperglycemia and ketosis, leading to extreme fatigue. If the insulin dosage is too high, the increase in muscular assimilation, combined with the shut-down of liver glucose production, may result in a severe hypoglycemia. During the recovery period,

l'hyperglycémie et la cétose, conduisant à une fatigue extrême. Si l'insulinémie est trop élevée, l'accroissement de l'assimilation musculaire du glucose, combiné à la chute de sa production hépatique, peut induire une hypoglycémie sévère. Pendant la période de récupération qui suit la fin d'une activité musculaire, la réplétion glyco-génique, musculaire et hépatique, peut aussi provoquer une hypoglycémie dans les heures qui suivent.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 37-53

the repletion of muscular and hepatic glycogen stores may also provoke an hypoglycemia during hours after the cessation of muscular work.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 37-53

Key words : diabetic children, type 1 diabetes, insulin, diet, physical activity, sport.

BUTS DU TRAITEMENT

Eviter les complications

Avant de se lancer dans la dernière insulinothérapie à « la mode », il faut que les moyens et les stratégies permettent d'atteindre les objectifs visés. Sinon, c'est le patient qui en subira les conséquences les plus graves des années plus tard, au-delà de l'âge dit pédiatrique.

Le traitement doit protéger le jeune diabétique contre les accidents hypoglycémiques qui peuvent surgir en quelques minutes et perturbent la vie quotidienne, même s'ils ne sont pas dangereux pour le cerveau chez les enfants et adolescents diabétiques^{1,2} ou hyperglycémiques parfois accompagnés de cétose. Il doit aussi autoriser à mener une vie aussi compétitive sur les plans physique et intellectuel que celle des non-diabétiques, et offrir une bonne qualité de vie qui est notamment liée aux taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)^{3,4}. Enfin, il doit éviter ou retarder l'apparition de complications qui peuvent toucher les vaisseaux sanguins (micro- et macro-angiopathie), les reins (insuffisance rénale) et les systèmes nerveux après plusieurs années ou dizaines d'années. Des complications subcliniques peuvent être détectées à partir de la puberté et après 3 ans de diabète par des méthodes sensibles (angiofluorographie rétinienne, vitesses de conduction nerveuse, micro-albuminurie, etc)⁵.

Marqueur de qualité du traitement : HbA1c inférieure à 7%

De nombreux travaux scientifiques ont prouvé qu'un « bon contrôle » du diabète c'est-à-dire l'obtention de glycémies qui se rapprochent autant que possible des valeurs normales, protégeait les patients diabétiques vis-à-vis des complications⁶⁻⁸.

Le dosage répété de l'HbA1c offre une mesure « objective » du degré de contrôle puisqu'une seule mesure reflète la moyenne glycémique pendant les deux mois qui précèdent la prise de sang nécessaire au dosage. Si l'HbA1c est mesurée 4 à 6 fois par an, et quelle ne dépasse pas de plus de 1 % la limite

supérieure des valeurs normales (soit environ 7 % si la limite supérieure normale est 6 %), on peut prédire que le patient échappera aux complications graves⁷. Au-dessus, le risque augmente d'autant plus vite, de façon exponentielle, que les taux d'HbA1c sont plus élevés pendant des années. Il est possible d'obtenir une HbA1c < 7 % chez les enfants et les adolescents diabétiques de type 1, indépendamment du nombre d'injections d'insuline ou de l'utilisation d'une pompe à insuline, comme nous l'avons prouvé depuis plus de 15 ans^{9,10}. Nous avons les meilleurs résultats en termes d'HbA1c dans les 3 comparaisons internationales du « *Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes* » (1995, 1998, 2005). L'étude de 2005¹¹ montre que les taux d'HbA1c significativement les plus bas sont obtenus par 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue, devant l'insulinothérapie basale-prandiale et les pompes. Les taux d'HbA1c significativement les plus hauts sont attribués au système à 2 injections avec des mélanges tout faits d'insuline pour stylo-injecteurs (Mixtard®, NovoMix®, etc)¹¹. Les raisons expliquant les résultats de l'HUDERF sont résumées dans l'article « (R)évolution de la diabétologie pédiatrique » publié dans ce supplément de la Revue Médicale de Bruxelles. Le « *Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes* » a aussi montré que l'HbA1c ne s'était pas améliorée en une décennie, avec des taux moyens de 8,6 % (1995), 8,7 % (1998), et 8,6 % (2005)¹¹. Et ceci malgré la multiplication du nombre d'injections et de l'usage de pompes à insuline, l'apparition d'analogues de l'insuline à actions ultrarapide ou lente.

Pas de dogmatisme, mais le libre examen

Il faut éviter tout dogmatisme et ne pas vénérer les nouvelles « religions » dont font partie l'utilisation systématique de multiples injections, de pompes à insuline, d'analogues de l'insuline. Il ne faut pas non plus revenir à une alimentation pesée (qui porte maintenant le nom plus doux d'insulinothérapie fonctionnelle) et croire qu'il existe une relation linéaire entre x unités d'insuline et la métabolisation de y grammes de glucose (par exemple : 1 unité d'insuline permet la métabolisation de 12 gr de glucose). En effet, l'exercice physique peut multiplier par 20 l'action de l'insuline au niveau musculaire, mais pas au niveau

hépatique ; c'est la raison pour laquelle l'insulinémie baisse à l'effort au lieu d'augmenter pour accroître la captation musculaire du glucose sans provoquer d'hypoglycémie¹². Ceci est développé dans la partie de cet article qui concerne l'activité physique. Enfin, il est stupide d'adapter uniquement les doses d'insuline d'après des algorithmes simplistes basés sur la glycémie qui précède l'injection.

Le « bon » traitement est non seulement celui qui permet d'obtenir une HbA_{1c} < 7 %, sans trop d'hypoglycémies, avec une bonne qualité de vie, mais aussi au moindre coût. Le surcoût mensuel d'un traitement par pompe est d'environ 150 €. Le prix de 5 cartouches d'un analogue à action retardée vaut environ 180 % de celui d'une insuline humaine à action retardée.

« Dorchy's recipes »

En 1993, Pierre Bougnères *et al* ont publié dans la revue américaine *Diabetes Care*¹³, une étude dans laquelle était montré que le passage d'une insulinothérapie à 2 injections quotidiennes d'insulines à une insulinothérapie basale-prandiale en 3 injections faisait baisser l'HbA_{1c} moyenne de 9,8 à 9,3 %... Comme j'avais soumis aux Archives Françaises de Pédiatrie un travail montrant qu'on obtenait une HbA_{1c} moyenne d'environ 7 % avec une insulinothérapie à 2 injections comme avec un traitement basal-prandial, mais qui ne sera publié qu'en 1994⁹, j'ai envoyé à *Diabetes Care* une lettre donnant ces résultats¹⁴. La réponse de Bougnères témoigne d'incrédulité et d'une certaine arrogance vis-à-vis d'un petit Belge¹⁵... Pourtant l'étude DCCT⁷, publiée aussi en 1993 dans le *New England Journal of Medicine*, allait confirmer qu'il était possible d'atteindre une HbA_{1c} moyenne de 7 % dans une population d'adolescents et d'adultes. En réponse à Bougnères, le rédacteur en chef de *Diabetes Care*, Allan Drash de Pittsburgh, m'a proposé d'écrire les « *Dorchy's recipes explaining the intriguing efficacy of Belgian conventional therapy*¹⁶ »... L'expression a fait florès dans le monde de la diabétologie... La figure 1 illustre cette petite guerre dans *Diabetes Care*.

Les principales erreurs commises par trop de diabétologues^{16,17} sont :

- L'utilisation systématique d'une insulinothérapie basale-prandiale ou de pompes chez les enfants, les adolescents et les adultes ;
- L'utilisation des seuls analogues de l'insuline au détriment des insulines « humaines » dont le profil d'action est différent ;
- L'utilisation de mélanges « tout faits » d'insulines ;
- L'utilisation d'algorithmes simplistes pour adapter la dose d'insuline d'après la glycémie qui précède l'injection ;
- Le calcul des doses d'insuline en croyant qu'il existe une corrélation linéaire avec la quantité de glucides de l'alimentation qu'il faut peser ;
- La mauvaise prise en charge aux consultations : éducation à l'autogestion par des « éducateurs » et non par les diabétologues assistés par les autres

What Level of HbA_{1c} Can be Achieved in Young Diabetic Patients Beyond the Honeymoon Period?

Dorchy H : *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1311-3

Intriguing Efficacy of Belgian Conventional Therapy?

Bougnères P : *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1311

Congratulations to our friend and colleague H. Dorchy for maintaining most of his young diabetic patients without residual insulin secretion within or close to the normal HbA_{1c} range (without hypoglycemia?). This result is still out of reach for most (all?) groups in the U.S., U.K., northern Europe, France, and, I suspect, in many other countries.

Unless it remains a secret, every diabetologist/pediatrician will eagerly wait for H. Dorchy's recipe (3): how to obtain near-normal glycemic control without intensifying the therapy.

Dorchy's Recipes Explaining the "Intriguing Efficacy of Belgian Conventional Therapy"

Dorchy H : *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 458-60

Figure 1 : « Guéguerre » franco-belge à travers la revue américaine *Diabetes Care* sur l'intrigante efficacité du traitement belge conventionnel...

membres de l'équipe pluridisciplinaire, rendez-vous trop espacés, consultations trop courtes, médecins variables avec des compétences fluctuantes, déshabillage systématique des patients ce qui les bloque dans l'expression de ce qu'ils ressentent, mauvaise écoute de tous les problèmes en dehors du diabète, « saucissonnage » du patient avec la diététicienne, la psychologue, etc.

INSULINOTHERAPIE

Notre expérience personnelle dans la stratégie thérapeutique, qu'il s'agisse de l'insulinothérapie, y compris de l'utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline¹⁷⁻²¹, de l'alimentation^{22,23} et de l'activité physique²⁴⁻²⁶, a été détaillée dans différentes publications. Dans les deux schémas d'insulinothérapie (2 ou ≥ 4 injections par jour), on utilise 3 insulines à actions rapide, retardée et ultrarapide.

2 injections d'un mélange individualisé d'insuline par jour

Jusqu'à l'adolescence, et même jusqu'à la fin de l'enseignement secondaire, tant que la vie est régulière, il est possible d'obtenir un « bon » contrôle des glycémies avec 2 injections par jour d'un mélange individualisé d'insulines humaines à action rapide

(Actrapid®, Regular® : début d'action, 1/2 h après l'injection ; pic, 2 h ; fin, 6 à 8 h) et à action intermédiaire (Insulatard®, Humuline NPH® : début d'action, 1 à 2 h ; pic étalé, 4 à 14 h ; fin, 24 h), 1/2 h avant le petit-déjeuner et le repas du soir, ce qui libère, dans le sang, des pics d'insuline au moment des 2 repas principaux (Figure 2). Les mélanges standard d'insulines (« tout faits » avec une insuline humaine à action rapide ou un analogue ultrarapide et une insuline humaine à action retardée ou un analogue retardé), en cartouches pour stylo-injecteurs jetables ou non, n'ont pas d'intérêt dans le système à 2 injections par jour, sauf si la déficience de compréhension de l'enfant et/ou des parents empêche l'autogestion (par exemple un enfant avec une trisomie 21 et des parents illettrés). En effet, les mélanges individualisés dans une seringue, par les patients eux-mêmes, répondent mieux aux besoins fluctuants et spécifiques de chacun, grâce à une adaptation séparée des 2 insulines du mélange, ce qui permet une meilleure HbA1c¹¹. Pour éviter la 1/2 h d'attente entre l'injection et le repas, on peut essayer de remplacer l'insuline humaine à action rapide par un analogue ultrarapide²¹ (action 2 fois plus rapide, mais 2 fois moins longue ; NovoRapid®, Humalog®, Apidra® : début d'action, 1/4 h ; pic, 1 h ; fin, 3 à 4 h), tout en sachant que sa durée d'action est aussi plus courte, si bien qu'on ne peut plus juger de son effet si la glycémie suivante a lieu plus de 3 ou

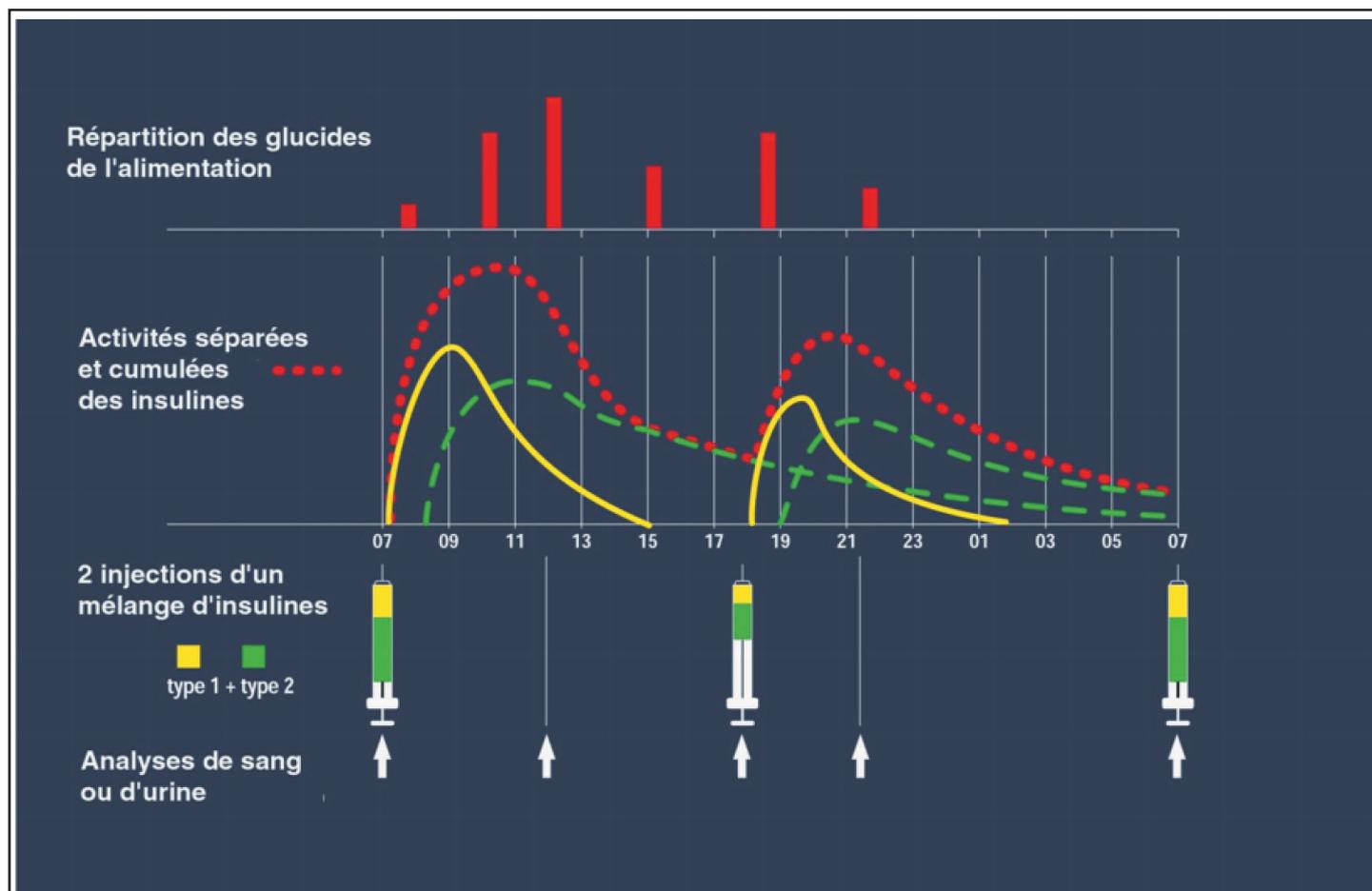


Figure 2 : Répartition des glucides au cours d'une journée chez un enfant qui reçoit 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines humaines de types 1 (Actrapid®, Regular®) et 2 (Insulatard®, Humuline NPH®). L'alimentation est répartie en 6 repas d'après le profil de l'action cumulée des insulines. La collation du milieu de la matinée doit être plus riche en glucides que le petit-déjeuner. Il faut attendre 1/2h entre les injections et le petit-déjeuner et le souper.

4 heures plus tard. C'est possible pour les enfants qui vont dormir tôt (Figure 3a). Ce système à 2 injections quotidiennes impose une régularité dans l'horaire des injections et des repas, ainsi qu'une répartition des glucides en 6 fois, 3 repas classiques et 3 « collations », correspondant au profil d'action des insulines utilisées (Figure 2). Elle doit décrire une courbe parallèle à la courbe cumulée des activités des insulines dans le sang, résultant de la somme des actions individuelles de toutes les insulines injectées. Il faut insister sur la diminution des glucides au petit-déjeuner, qui correspond à une période mal couverte par l'insuline (sauf si on utilise un analogue ultrarapide), au profit de la collation du milieu de la matinée qui doit répondre au pic d'action de l'insuline humaine dite « rapide » injectée le matin, auquel s'ajoute l'effet de l'insuline humaine à action retardée. Toutefois, ces contraintes sont compatibles avec une vie scolaire

habituelle : injections avant le départ pour l'école et lors du retour (éventuellement sous la surveillance parentale) ; collations pendant les récréations et au coucher (sans injections supplémentaires d'insuline, ce qui serait obligatoire dans une insulinothérapie basale-prandiale avec stylos-injecteurs ou avec une pompe). Il convient particulièrement bien aux familles belges, car le repas du soir est souvent pris assez tôt, entre 18 et 19 h. En revanche, en France (par exemple), il a lieu habituellement vers 20h et il est nécessaire, la plupart du temps, d'introduire un goûter substantiel vers 16 h, ce qui exige parfois une injection supplémentaire d'un analogue ultrarapide juste avant, voire même juste après, ce qui est pratique chez les enfants, car après, on sait ce qu'ils ont mangé réellement.

Si on fait la grasse matinée, on peut remplacer tout ou partie de l'insuline humaine à action rapide par

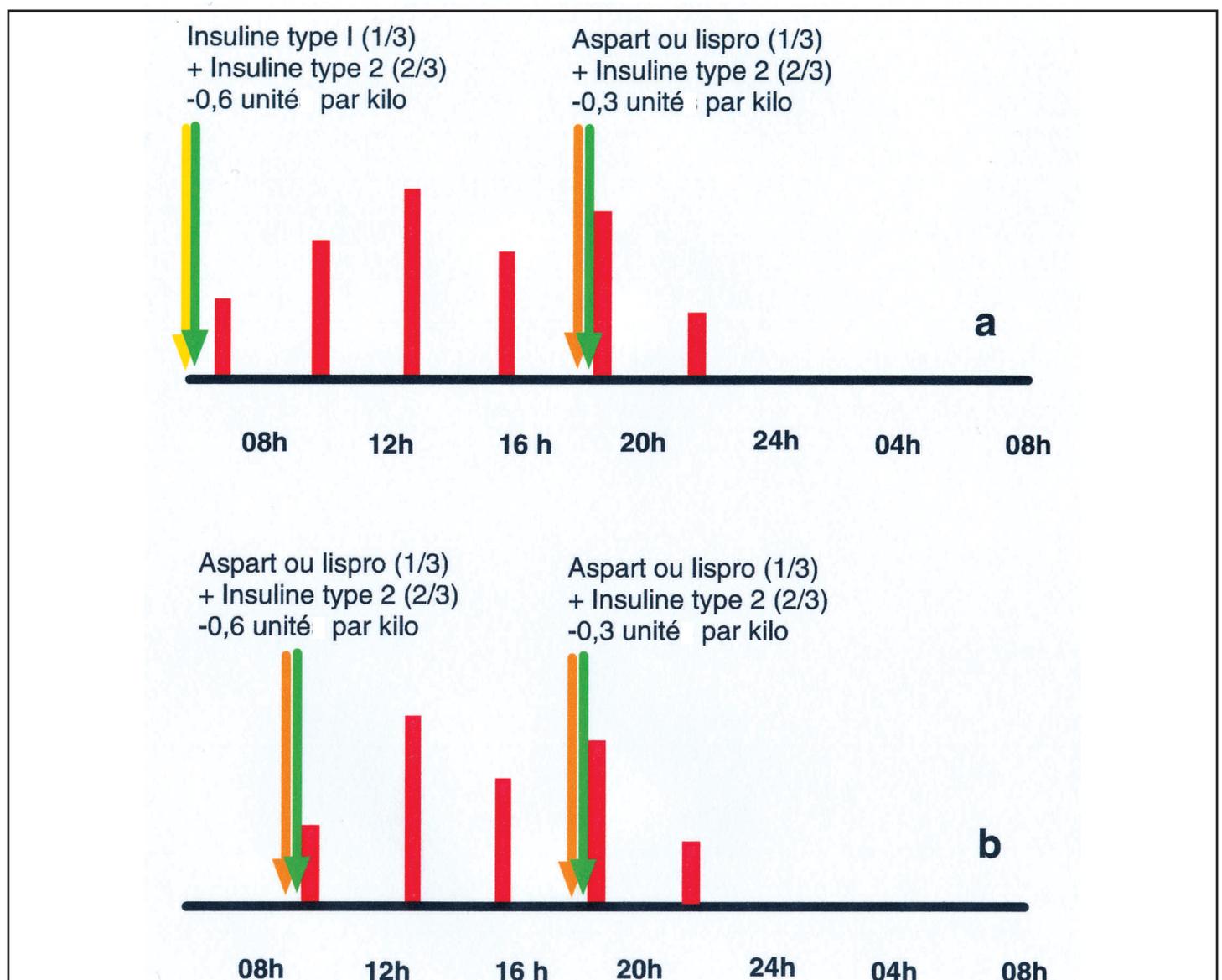


Figure 3 : Variantes dans l'insulinothérapie à 2 injections.

a. Remplacement de l'insuline de type 1 qui précède le souper par un analogue ultrarapide. Comme le coucher (et la glycémie) se fait moins de 3 à 4h après l'injection, la glycémie qui le précède informera sur l'action de l'analogue, ce qui ne serait plus le cas si l'écart dépassait 3 à 4h. Par ailleurs, l'injection peut se faire immédiatement après le souper.

b. Remplacement de l'insuline de type 1 qui précède le petit-déjeuner par un analogue ultrarapide en cas de grasse matinée, car il y aura moins de 3 à 4h entre l'injection et la glycémie qui précède le repas de midi et elle informera donc encore sur l'action de l'analogue injecté au petit déjeuner. A nouveau, il ne faut plus attendre 1/2h pour manger. Le petit-déjeuner peut être plus copieux.

une insuline ultrarapide dont la dose sera déduite de la glycémie de midi des jours précédents, à petit déjeuner égal (Figure 3b). Ceci est impossible si l'écart entre le lever et le dîner dépasse 3-4 h soit la durée d'action de l'analogue ultrarapide. Sinon, il faut alors mesurer la glycémie 1 ou 2 heures après le repas, ce qui est inconfortable, ou associer à la glycémie de midi une recherche de la glycosurie qui informera sur ce qui s'est passé tôt dans la matinée.

Si on souhaite manger plus de glucides à l'un ou l'autre moment, on peut le faire à condition d'injecter une insuline ultrarapide avec un stylo-injecteur. On passe alors à 3, ou plus, piqûres par jour.

Le tableau 1 résume les critères d'adaptation des doses d'insuline dans le système à 2 injections par jour. La figure 4 donne des exemples d'adaptation des doses dans la pratique. La formation à l'autogestion demande une dizaine de jours d'hospitalisation. Lorsque les parents ou l'adolescent sont capables d'adapter les doses dans tous les cas imaginés dans la figure 4, l'enfant quitte l'hôpital...

Tableau 1 : Adaptation des doses d'insuline dans l'insulinothérapie en 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue

Quelle insuline correspond à quelle analyse ?

- L'Actrapid® ou la Régular® de la 1ère injection agit principalement le matin et on jugera de son action d'après l'analyse de midi. En cas de grasse matinée, on peut les remplacer par de la NovoRapid®, de l'Humalog® ou de l'Apidra®.
- L'Insulatard® ou la NPH®, de la 1ère injection agit principalement pendant l'après-midi et on jugera de son action d'après l'analyse de fin d'après-midi.
- L'Actrapid® ou la Régular® de la 2ème injection agit principalement pendant la soirée et on jugera de son action d'après l'analyse du coucher. Si l'écart entre le souper et le coucher est inférieur à 3 h, on peut les remplacer par de la NovoRapid®, de l'Humalog® ou de l'Apidra®.
- L'Insulatard® ou la NPH®, de la 2ème injection agit principalement pendant la nuit et on jugera de son action d'après l'analyse du lever le lendemain matin.

Buts

- Glycémies: minimum 70 mg/dl, maximum 160 mg.
- Urines: absence de sucre.

⇒ même dose d'insuline

Si < 70 mg/dl avec ou sans "hypo"

- On diminue la dose de l'insuline concernée de 10 % (minimum 1/2 U).
- Sauf : - si on a moins mangé
- si on a plus bougé sans le prévoir

Si > 160 mg/dl ou présence de sucre dans les urines 2 ou 3 jours en suivant au même moment de la journée

- On augmente la dose de 10 % (minimum 1/2 U).
- Sauf : - si on a trop mangé
- si on a moins bougé

Insuline rapide: Actrapid ou Regular										Insuline retard: Insulatard ou NPH				OBSERVATIONS Poids: 30 kg	
Insuline ultrarapide: Novorapid ou Humalog ou Apidra										SYSTEME A 2 INJECTIONS					
DATE	Dose matin A + I		Matin	Test midi	Dose midi	Après-midi	Test souper	Dose souper A + I		Soir	Test coucher	Dose coucher	Nuit		Test lever lendemain
DI	20/12	7 + 14		92			115	3 + 6			118			141	
LU	21/12	7 + 14		122			78	3 + 6			395	* 2U Novorapid		152	21h: bonbons * 395 1) excès corrigé par NovoRapid
MA	22/12	7 + 14		51	* 1,5 sucre		88	3 + 6			191			133	Hypo inexplicée corrigée par 1,5 sucres
ME	23/12	6 + 14		111			129	3 + 6			202			142	2) Diminution dose Actrapid matin car hypo inexplicée
JE	24/12	6 + 14		91			113	3,5+ 6			129			S : 0 cét : 0	3) Augmentation dose Actrapid du soir après deux hypers au coucher
VE	25/12	6 + 12,5		128	15h: piscine		97	3,5+ 6			78			125	4) Sport prévu l'après-midi
SA	26/12	4NR+ 14	grasse matinée	109			122	3,5+ 6			77			136	5) NovoRapid pour grasse matinée
DI	27/12	4NR+ 14	grasse matinée	113	gâteau imprévu		518*	3NR+ 3,5 6			150			93	6) * 3 U NovoRapid dans seringue avec Actrapid + Insulatard
LU	28/12	6 + 14		92			115	4,5+ 6			119			138	7) Restaurant à l'heure du souper
MA	29/12	6 + 14	gâteau prévu*	124			72	3,5+ 6			121			152	8) * + 2U NovoRapid pour gâteau à 10h
ME	30/12	6 + 14		S : 0	vélo non prévu *		87	3,5+ 6			102		1,5 ← sucre	58	9) * Biscuit chocolaté
JE	31/12	6 + 14		141			81	0 + 5,5			119			81	10) Restaurant à 20h: 3 U NovoRapid au milieu du repas
VE	01/01	4NR+ 14	grasse matinée	128		1,5 ← sucre	49	3,5+ 5,5			100			260	11) Resucrage pour hypo sans diminuer la dose d'Actrapid
SA	02/01	1NR+ 6 12,5		115			131	3,5+ 5,5			82			104	12) Correction d'une hyper au lever

Figure 4 : Exemples d'adaptation des doses d'insulines dans l'insulinothérapie en 2 injections d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue.

≥ 4 injections par jour ou insulinothérapie basale-prandiale

Si un jeune diabétique veut se libérer totalement des contraintes d'horaire et de repas plus ou moins fixes qualitativement et quantitativement, il doit obligatoirement passer au système basal-prandial à 4 injections ou plus par jour (Figures 5-7). Ce système, qui mime mieux ce qui se passe physiologiquement, consiste à injecter avant le coucher de préférence, une insuline à action retardée qui apporte, comme chez le non-diabétique l'insulinémie de base dont on a besoin en dehors des repas (insuline humaine ou analogue à action retardée plus plane et plus reproductible : Levemir® (detemir) de préférence à la Lantus® (glargine)). Même si c'est controversé, plusieurs études suggèrent que la Lantus® est potentiellement mitogène^{27, 28}, voire cancérigène²⁹. En plus, la variabilité de résorption de la Lantus® est plus grande que celle de la Levemir®³⁰. La NPH peut provoquer plus d'hypoglycémies, surtout nocturnes, que la Levemir® et la Lantus®^{20, 21}. Les 3 insulines basales, NPH, detemir, glargine agissent, en moyenne, pendant 24 h, mais aussi parfois moins ou plus longtemps³⁰. Pour couvrir les repas, on injecte, environ 1/2h avant, une insuline humaine à action rapide à l'aide d'un autre stylo-injecteur (Figure 5). Il ne faut pas remplacer systématiquement cette insuline par un analogue ultrarapide si l'écart entre 2 repas excède 3 à 4 h, car ceci risque d'entraîner de l'hyperglycémie avant le repas suivant (Figure 6). En revanche, en cas de grasse matinée, on peut remplacer l'insuline humaine à action rapide qui précède le petit déjeuner par un analogue ultrarapide (ce qui permet aussi de ne pas attendre 1/2 heure avant de manger), car il n'y aura que 2 ou 3 heures d'écart avant la glycémie suivante (qui permettra de juger de l'efficacité de l'analogue ultrarapide du petit déjeuner) qui précède l'injection pour le repas de midi (Figure 7b,c,d). En cas de souper à horaire précoce, on peut aussi utiliser un analogue ultra-rapide à midi (Figure 7c). Si le souper est tardif, on utilise un analogue ultrarapide pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne dû à la superposition de l'action de l'insuline humaine à action rapide avec celle de l'analogue à action retardée injecté au coucher (Figure 7d). Si le goûter est important, voire indispensable si le souper est distant de plus de 6 à 7 heures du dîner, une injection supplémentaire est faite avec un analogue ultrarapide, ce qui permet aussi, alors, de l'utiliser pour le dîner distant de 3 à 4 h. (Figure 7d). Donc, moins de 3 à 4 h d'écart entre 2 injections : analogue ultrarapide. Si plus de 3 à 4 h d'écart entre 2 injections (limite du temps d'action de l'analogue) et moins de 6 à 8 h d'écart entre 2 injections (limite du temps d'action de l'insuline de type 1) : insuline humaine à action rapide.

Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, l'horaire des repas a beaucoup moins d'importance et la quantité d'insuline administrée est adaptée en fonction de ce qu'on souhaite manger. Il est à noter que dans la majorité des cas, les collations entre les repas sont superflues, car on n'injecte plus d'insuline à action

retardée le matin comme c'est le cas dans le traitement à 2 injections. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, la basale doit être la plus basse et la plus plane possible pendant 24 heures, comme c'est le cas physiologiquement. Pourtant certains médecins font injecter 2 insulines NPH ou 2 insulines Levemir®, croyant qu'elles agissent pendant 12 à 14 heures, alors qu'elles fonctionnent pendant $\pm 24h$ ³⁰, ce qui induit des hypoglycémies par superposition de 3 insulines en début d'après-midi : les 2 insulines à action retardée plus l'insuline rapide ou ultrarapide du dîner. Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, chaque collation supplémentaire nécessite l'injection d'une insuline ultrarapide. Idem pour les pompes, ce qui est loin d'être pratique chez les enfants d'âge scolaire.

Le système basal-prandial ne procure pas nécessairement de meilleurs taux d'HbA1c que le système à 2 injections, si l'éducation à l'auto-surveillance et à l'autotraitement est intensive⁹⁻¹¹. Il permet une plus grande liberté dans les horaires et les quantités des repas, ce qui peut provoquer une prise de poids exagérée, surtout chez les adolescentes³¹. Il n'y a donc aucune justification à proposer systématiquement le système basal-prandial à tous les enfants, sans compter que l'adaptation des doses d'insuline est beaucoup plus compliquée, ce qui est le prix de la plus grande liberté alimentaire. En effet, l'adaptation des doses ne peut pas se faire uniquement d'après des algorithmes simplistes basés sur la glycémie du moment. Elle est triple : rétrospective d'après les expériences antérieures à colliger dans le carnet de traitement, prospective d'après ce qu'on envisage de changer dans l'alimentation et l'activité physique, avec seulement une « touche » d'adaptation compensatoire d'après la glycémie du moment. Ce système est « idéal » chez les grands adolescents et les jeunes adultes qui parviennent à maîtriser une adaptation complexe des doses d'insuline, bien que certains d'entre eux se débrouillent très bien avec une insulinothérapie en 2 injections d'un mélange d'insulines, assoupli par l'usage d'un stylo-injecteur chargé d'une insuline ultrarapide pour les extra.

Chez les enfants qui, à l'école, prennent des collations le matin et l'après-midi, plus un dîner à midi, il faudrait 3 glycémies au lieu d'une dans le système à 2 injections, et 3 injections d'insuline au lieu de zéro pendant le temps scolaire! Ceux qui sauraient le faire ne le font souvent pas. Pour les jeunes enfants, qui fera les glycémies, les injections et l'adaptation des doses ? Même raisonnement pour les pompes à insuline. Ceci explique la fréquente faillite de l'insulinothérapie basale-prandiale à l'âge pédiatrique^{11, 32}.

Le tableau 2 résume les critères d'adaptation des doses d'insuline dans le système basal-prandial. La figure 8 donne des exemples d'adaptation des doses dans la pratique. La formation à l'autogestion demande une dizaine de jours d'hospitalisation. Lorsque les parents ou l'adolescent sont capables d'adapter les doses dans tous les cas imaginés dans la figure 8,

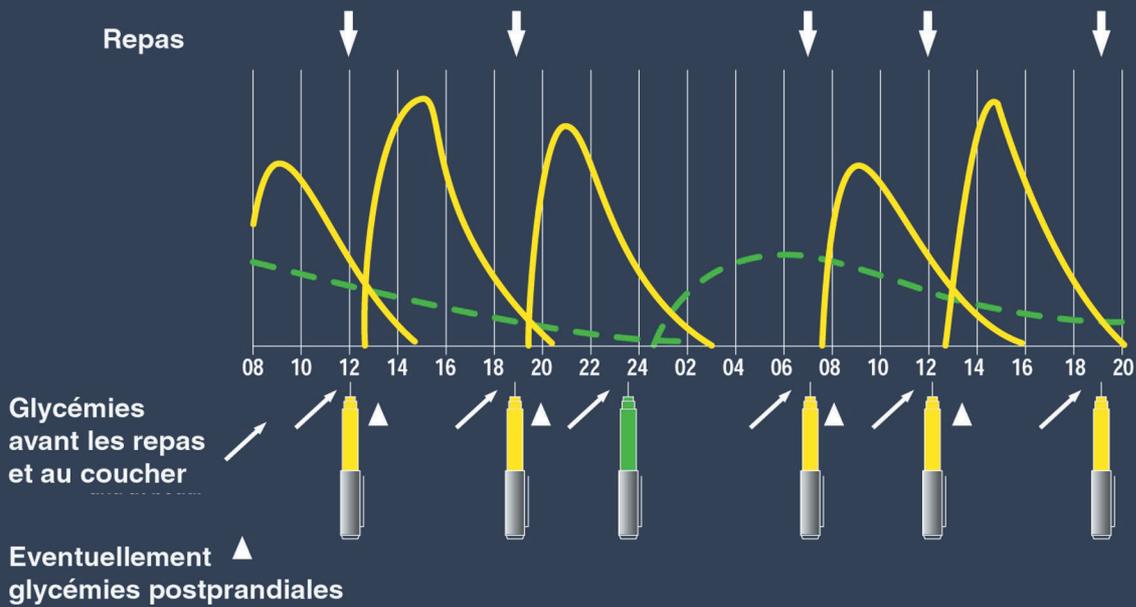


Figure 5 : Insulinothérapie basale-prandiale en 4 injections pour 3 repas : insuline de type 1 (Actrapid®, Regular®) injectée 1/2h avant les repas et analogue à action retardée (de préférence Levemir®) ou NPH (Insulatard®, Humuline NPH®) au coucher.

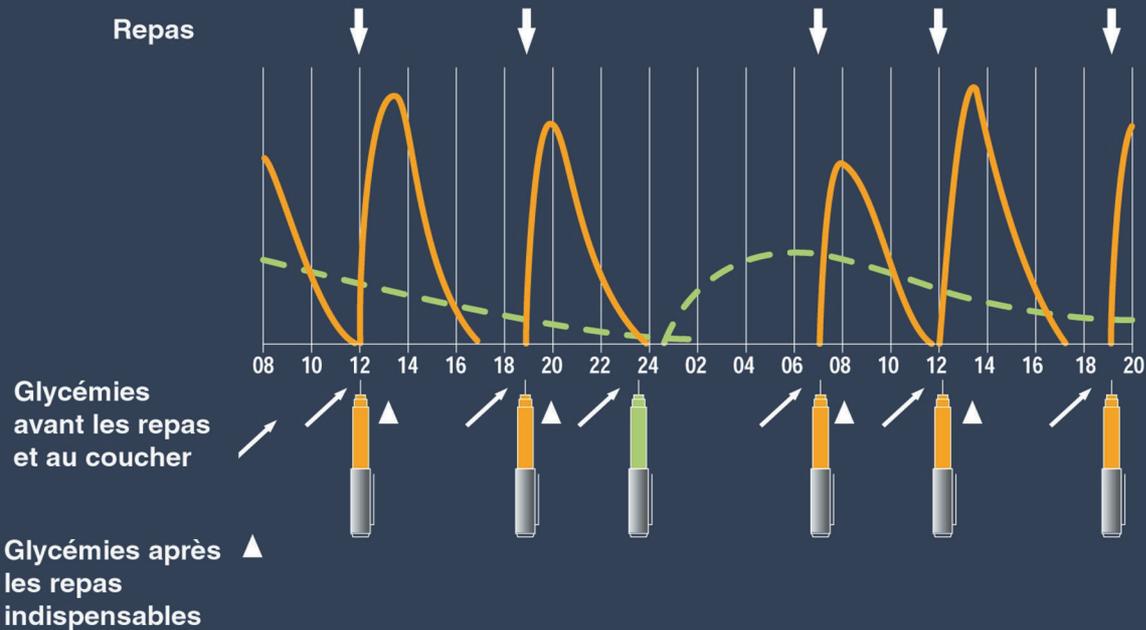
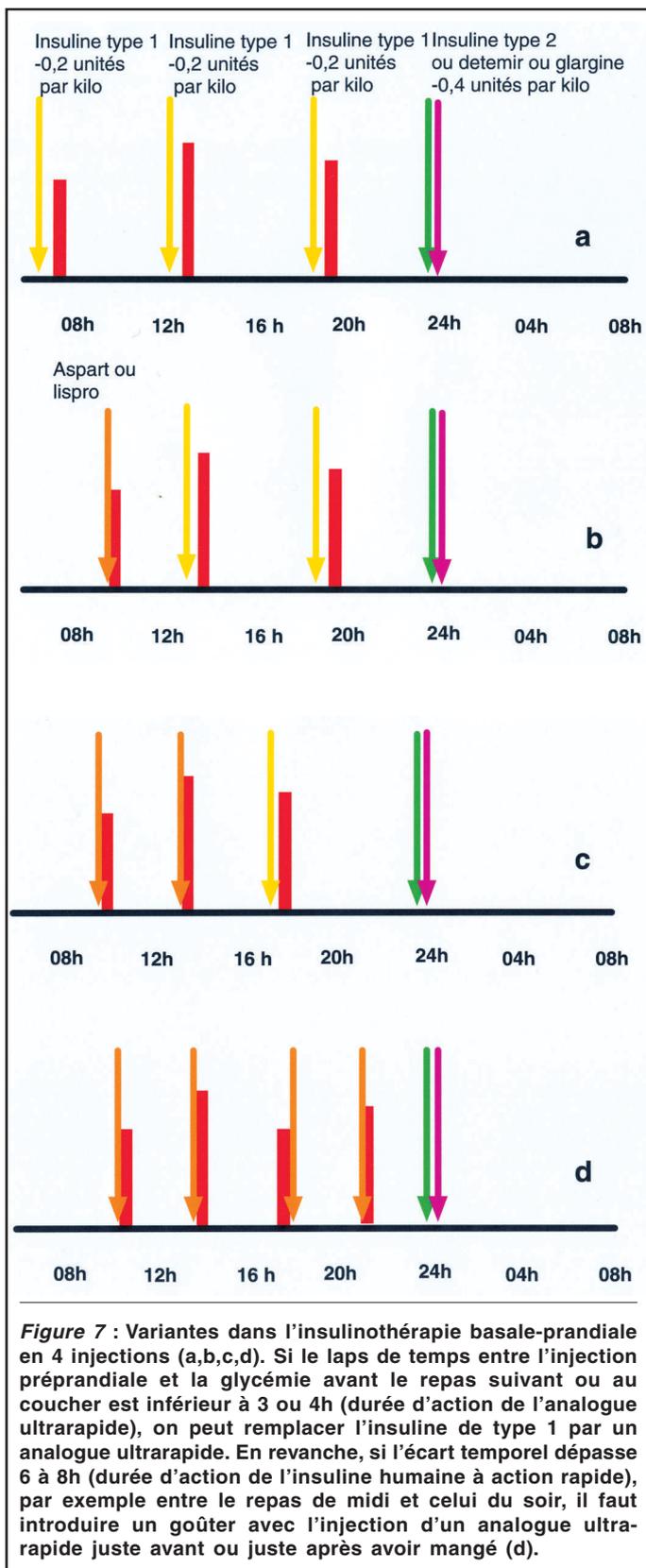


Figure 6 : Insulinothérapie basale-prandiale en 4 injections pour 3 repas : analogue ultrarapide (NovoRapid®, Humalog®, Apidra®) immédiatement avant les repas et analogue à action retardée (de préférence Levemir®) ou NPH au coucher. Si la durée entre l'injection de l'analogue ultrarapide et la glycémie suivante (préprandiale ou au coucher) qui permet de juger de son action dépasse 3 à 4h, soit la durée d'action de l'analogue ultrarapide, il faut réaliser une glycémie postprandiale.



l'enfant quitte l'hôpital... Quand on passe d'une insulinothérapie à 2 injections à l'insulinothérapie basale-prandiale, l'adolescent n'est pas hospitalisé.

Pompes à insuline

Au début des années 1980, l'utilisation des pompes à insuline, simples pousse-seringue (ce ne sont pas des pancréas artificiels), est surtout un effet de mode dans le monde médical, mais n'a pas eu de

Tableau 2 : Adaptation des doses d'insuline dans l'insulinothérapie basale-prandiale.

Quelle insuline correspond à quelle analyse ?

- L'Insulatard® ou la NPH® ou mieux la Levemir® injectée le soir correspond à la dose d'insuline basale dont on a besoin sans manger. La bonne dose d'insuline basale est celle qui donne une bonne glycémie au lever quand on part d'une bonne glycémie au coucher. Une fois qu'on a trouvé cette dose, on n'y touche plus. S'il y a une "hyper" au coucher, on la corrige avec de la NovoRapid®, de l'Humalog® ou de l'Apidra®.
- L'Actrapid® ou la Régular® qui est injectée avant le petit déjeuner va agir pendant la matinée et on jugera de son action d'après l'analyse de midi. S'il y a moins de 3 heures entre le petit déjeuner et le dîner (grasse matinée), on peut remplacer l'Actrapid® ou la Régular® par de la NovoRapid®, de l'Humalog® ou de l'Apidra®.
- L'Actrapid® ou la Régular® injectée avant le repas de midi agit pendant l'après-midi et on jugera de son action d'après l'analyse de fin d'après-midi. Il peut y avoir de l'hyperglycémie en fin d'après-midi si l'écart entre le dîner et le souper dépasse 6 à 8 heures ; il faut alors prévoir une injection de NovoRapid®, d'Humalog® ou d'Apidra®, avant le goûter, voire après.
- L'Actrapid® ou la Régular® injectée avant le souper agit dans la soirée et on jugera de son action d'après l'analyse du coucher. Si le souper est tardif (après 20 h) ou si l'injection de l'insuline basale du coucher est faite 3 heures plus tard, on peut remplacer l'Actrapid® ou la Régular® par de la NovoRapid®, de l'Humalog® ou d'Apidra®.

Buts

- Glycémie: minimum 70 mg/dl, maximum 160 mg/dl.
 - Urines: absence de sucre.
- ⇒ même dose d'insuline

Si < 70 mg/dl avec ou sans "hyppo"

- On diminue la dose de l'insuline concernée de 10 % (minimum 1/2 U).
- Sauf : - si on a moins mangé
- si on a plus bougé sans le prévoir

Si > 160 mg/dl ou présence de sucre dans les urines 2 ou 3 jours en suivant au même moment de la journée

- On augmente la dose de 10 % (minimum 1/2 U).
- Sauf :- si on a trop mangé
- si on a moins bougé

L'adaptation des doses est plus difficile si on change l'alimentation et les heures des repas. Pour trouver les "bonnes" doses d'insuline rapide, il faut:

- Tenir compte des expériences précédentes (par exemple, pour telle portion de lasagnes, il faut X unités, mais pour un sandwich au thon, Y unités).
- Tenir compte de la glycémie du moment (si elle est élevée, on majore la dose).
- Tenir compte de l'activité physique (on diminue la dose si on prévoit un sport).

succès chez les enfants diabétiques qui rejettent une prothèse externe. Hélas ! au cours des années 2000 l'engouement de certains diabétologues, y compris les pédiatres, pour les pompes s'accélère, même si on ne parvient pas à prouver une meilleure HbA1c dans des populations non sélectionnées^{11,32,33}. Une étude multicentrique³² montre qu'il faut plus de 12 bolus d'insuline par jour (donc autant de glycémies ?) pour obtenir une HbA1c moyenne de 7,3 %, ce que nous avons avec 2 injections d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue et 4 glycémies quotidiennes⁹⁻¹¹! Et qui gère ces bolus chez les enfants ? C'est la même problématique que pour

Insuline rapide: Actrapid ou Regular

Insuline ultrarapide: Novorapid ou Humalog ou Apidra

Insuline retard: Levemir

SYSTEME BASAL-PRANDIAL :

	MATINEE				APRES-MIDI			SOIREE			NUIT		LEVER	OBSERVATIONS Poids: 50 kg
	DATE	Dose matin A	Matin	Test midi	Dose midi A	Après-midi	Test souper	Dose souper A	Soir	Test coucher	Dose coucher L	Nuit	Test lever lendemain	
DI	5/2	10		193	10	2 sucres ← 66	10			323 + 3u Novorapi	20		219	Début: 3 repas semblables d'un jour à l'autre, par exemple: Petit déjeuner: 2 tartines au fromage; Dîner: 1 sandwich thon Souper: viande ou poisson + 4 pommes de terre + légumes
LU	6/2	10		201	9		78	11		241	20		232	
MA	7/2	11		130	9		89	12		199	22		193	
ME	8/2	11		107	9		128	13		128	24		108	
SA	13/8	13	2 tartines au petit déjeuner	120	8	midi: 1 sandwich	118	10	repas normal	132	18		97	Après avoir trouvé les doses de base, on peut varier l'alimentation
DI	14/8	15	3 croissants + cacao	142	10	midi: frites++	253 ← 12	10	repas normal	94	18		118	
LU	15/8	13	2 tartines	93	8	midi: 1 sandwich	117	14	lasagne +++	293 ← 18 + 3u Novorapid	18		129	
MA	16/8	11	piscine 10 h	89	12	midi: frites++	101	10	repas normal	96	18		140	
ME	17/8	13	2 tartines	128	8	midi: 1 sandwich *	129	16	lasagne +++	123	18		151	* 15 h: gâteau : 4u Novorapid juste après
JE	18/8	9 NR*	2 tartines	99	8	midi: 1 sandwich	141	10	repas normal	54**	18		80	*grasse matinée **hypo car vélo après souper : 2,5 sucres
VE	19/8	13	2 tartines	121	8	midi: 1 sandwich	73	10	repas normal	133	18		129	
SA	20/8	9 NR*	2 tartines	112	8	midi: 1 sandwich	115	10 NR**	resto 20h	92	18		140	*grasse matinée **injection NovoRapid milieu repas

Figure 8 : Exemples d'adaptation des doses d'insuline dans l'insulinothérapie basale-prandiale.

l'insulinothérapie basale-prandiale avec des stylos-injecteurs (voir paragraphe précédent). En plus le prix des pompes est prohibitif et représente un gaspillage inadmissible pour la Sécurité Sociale. Voir à ce sujet l'article « (R)évolution de la diabétologie pédiatrique » dans ce supplément de la Revue Médicale de Bruxelles.

Doses d'insuline

Besoins en insuline

Les besoins moyens sont d'environ 0,9 à 1 unité par kg/jour. Ils peuvent être plus élevés à la puberté. Lorsqu'ils descendent sous 0,5 U/kg, il existe souvent une sécrétion résiduelle d'insuline endogène. Au-delà de 1,5 à 2 U/kg, s'enclenche fréquemment un cercle vicieux avec gain excessif de poids et mauvaise HbA1c. C'est le syndrome de Somogyi. Il faut alors diminuer simultanément les doses d'insuline et les ingesta.

2 injections d'insuline par jour

Pour commencer une insulinothérapie en 2 injections quotidiennes, il est habituel de la répartir dans la proportion 2 tiers le matin et 1 tiers le soir. Pour chaque injection, le mélange des insulines (ultra)rapide et à action retardée se fait dans le rapport

1 tiers/2 tiers (règle des tiers) (Figure 3). Ensuite on adapte les doses d'après les règles résumées dans le tableau 1.

≥ 4 injections d'insuline par jour

Pour passer d'une insulinothérapie à 2 injections à une insulinothérapie basale-prandiale (ou pour l'instaurer d'emblée), on divise les besoins insuliniques quotidiens totaux selon la clé de répartition suivante : ± 40 % sous forme d'un analogue à action retardée au coucher ; ± 20 % sous forme d'insuline à action rapide avant chacun des 3 repas de la journée (Figure 7). Ensuite on adapte les doses d'après les règles énoncées dans le tableau 2.

Variabilité de la résorption de l'insuline

Les profils d'action des insulines varient d'après leur structure (humaines ou analogues) et, pour les insulines à action retardée, selon le mécanisme qui ralentit l'action (protamine pour la NPH, modification du point iso-électrique et précipitation au site d'injection pour la glargine, association à l'albumine pour la detemir). Le coefficient de variation intra-individuel de l'action des insulines (ultra)rapide est d'environ 20 % ; celui de la NPH d'environ 70 %, celui de la glargine

d'environ 50%, celui de la détérioration d'environ 30 %³⁰.

D'autres facteurs interviennent :

- Site d'injection : la résorption de l'insuline est plus rapide dans le ventre que dans les bras, les cuisses, les fesses, par ordre décroissant, ce qui explique qu'il faut injecter l'insuline (ultra)rapide de préférence dans le ventre ou les bras et l'insuline à action retardée dans les fesses ou les cuisses ;
- Profondeur de l'injection et exercice physique : l'insuline injectée dans un muscle agit plus vite que l'insuline injectée par voie sous-cutanée ;
- Température extérieure : plus elle est élevée, plus la résorption de l'insuline est rapide ;
- Température de conservation de l'insuline : c'est pourquoi il faut éviter de placer indifféremment l'insuline dans le réfrigérateur ou à température ambiante ;
- Lipodystrophies : elles ralentissent et rendent fluctuante la résorption de l'insuline

ALIMENTATION

Relations alimentation-schémas insuliniques

Il n'existe plus de « régime diabétique » pour les enfants et les adolescents diabétiques insulino-dépendant^{22,23}. L'alimentation doit être normale et suivre les recommandations pour les sujets non diabétiques. Elle peut donc être la même pour tous les membres de la famille. Certaines recommandations diététiques ont plus pour but de réduire l'obésité, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, etc., qu'améliorer l'équilibre glycémique.

La diététique du diabète est indissociable du schéma insulinique suivi. Dans le système d'insulinothérapie en 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines, il faut respecter certains horaires et répartir l'alimentation en 6 repas parallèlement au profil d'action des insulines : l'alimentation est adaptée aux insulines (Figures 2, 3). Si on souhaite manger plus de glucides à l'un ou l'autre moment, on peut le faire à condition d'injecter une insuline ultrarapide, avec un stylo-injecteur, même après avoir mangé. Lorsqu'on veut une pleine liberté dans l'horaire et les quantités des repas, il faut envisager le système basal-prandial (Figures 5-7).

Le seul « interdit » qui persiste, c'est boire des limonades ou des « colas » non « lights », en dehors d'une hypoglycémie, car ils contiennent des quantités énormes de sucre par litre (60 à 110 g, soit l'équivalent de 12 à 22 sucres tels qu'on en met dans son café) et produisent un pic glycémique très élevé 1/2 h après leur absorption, alors que le pic d'insuline dans le sang après une injection d'une insuline ultrarapide se produit 1 h plus tard. C'est d'ailleurs aussi déconseillé aux non-diabétiques, car générateur d'obésité et de... diabète de type 2.

Etude de l'alimentation des adolescents diabétiques à l'HUDERF

Un décennie plus tôt, nous avons dû constater que les enfants diabétiques suivis à l'HUDERF, malgré les recommandations diététiques, consommaient trop de protéines (18 % de la ration énergétique totale ou RET), trop de lipides (38 % de la RET) et trop de graisses saturées (15 % de la RET), et trop peu de glucides (44 % de la RET)^{23,34}.

Récemment, nous avons re-analysé l'alimentation de 63 de nos adolescents diabétiques (32 filles et 31 garçons), âgés de 12 à 18 ans, avec une durée moyenne de diabète de 6 ans. Soixante adolescents sont traités par deux injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue. Ils utilisent aussi un stylo-injecteur avec de l'insuline ultrarapide pour corriger une hyperglycémie ou pour prendre une collation plus sucrée. Trois patients ont une insulinothérapie basale-prandiale. Les apports en protéines (16,5 % de la RET) restent trop élevés et le rapport protéines animales sur protéines végétales équivaut à 1,9 alors qu'il devrait être égal à 1 d'après les recommandations^{35,36} (Figure 9). Il faudrait diminuer la consommation de viandes et de charcuteries. Les lipides apportent, en moyenne, 36,5 % de la RET, ce qui est supérieur aux recommandations. Ces adolescents consomment trop d'AGS (acides gras saturés) et trop peu d'AGPI (acides gras poly-insaturés) (Figure 10). A nouveau, ils devraient manger moins de viandes et de charcuteries. Il faut privilégier les produits laitiers pauvres en graisses. Heureusement, la consommation d'AGMI (acides gras mono-insaturés) est dans les normes. La consommation des glucides complexes (polysaccharides) n'atteint que 31 % de la RET (Figure 11). La consommation des autres sucres représente 14 % de la RET, ce qui dépasse les recommandations. Les sucreries devraient être restreintes.

La répartition des glucides au cours de la journée, chez les 60 adolescents qui ont 2 injections quotidiennes, comporte trop de glucides au petit déjeuner par rapport à la collation de la matinée (Figure 12). La Figure 2 illustre la répartition idéale des glucides au cours du nyctémère.

L'apport moyen en fibres est inférieur aux recommandations. L'abus de sel est dû aux charcuteries, aux fromages, aux chips, biscuits d'apéritif, etc, sans compter le sel ajouté dont l'estimation est difficile. Le rapport calcium/phosphore est trop bas pour une bonne minéralisation des os. Certains sodas (Coca-Cola® light ou non, par exemple) contiennent beaucoup de phosphore. En plus, les apports en vitamine D sont nettement inférieurs aux recommandations. La vitamine D d'origine alimentaire se trouve dans les poissons gras, le jaune d'œuf, les foies de veau et d'agneau. La synthèse de la vitamine D3 sous l'influence du soleil n'est pas optimum en Belgique, surtout si la peau est basanée ou noire. Les dosages de 25(OH)vitamine D dans le sang de

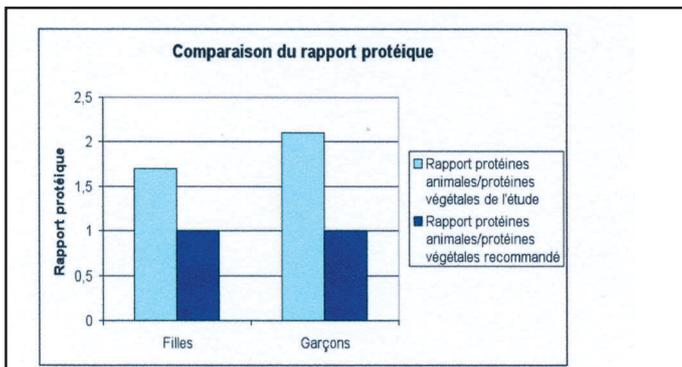


Figure 9 : Les adolescents diabétiques mangent trop de protéines d'origine animale par rapport aux recommandations.

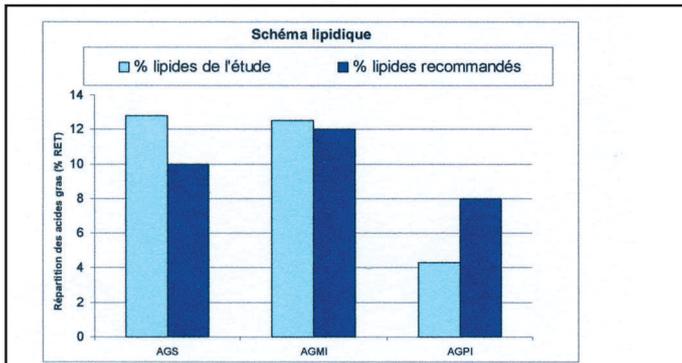


Figure 10 : Les adolescents diabétiques consomment trop d'AGS (acides gras saturés) et trop peu d'AGPI (acides gras poly-insaturés) par rapport aux recommandations.

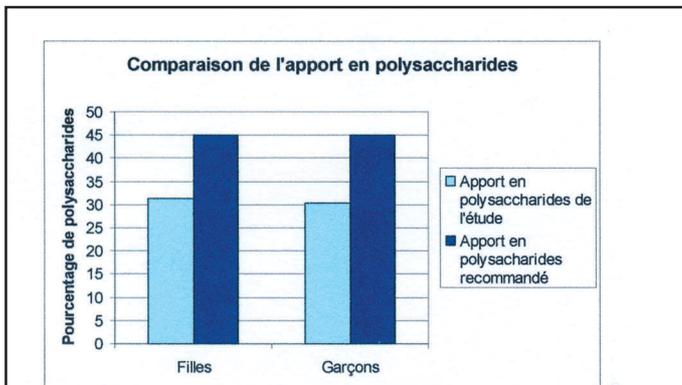


Figure 11 : La consommation des glucides complexes (polysaccharides) est trop faible chez les adolescents diabétiques par rapport aux recommandations.

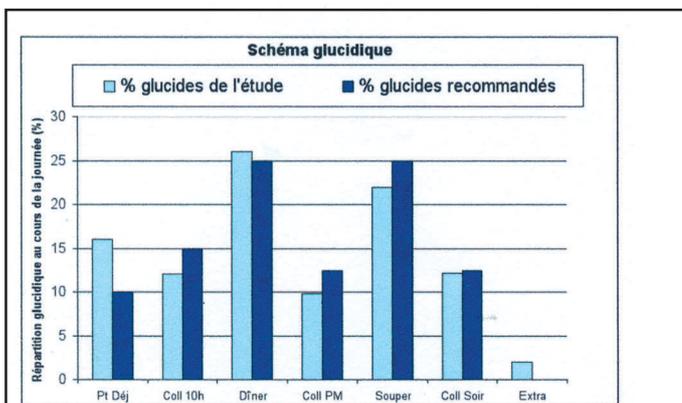


Figure 12 : La répartition des glucides au cours de la journée comporte trop de glucides au petit déjeuner par rapport à la collation de la matinée.

nos patients prouvent une carence chez près de 50 % des sujets. Les besoins en fer sont couverts surtout à cause de la consommation élevée de viande. Si on la réduit, il faut envisager d'autres sources de fer (œufs, légumes secs, céréales complètes). Les apports en magnésium sont trop faibles, sans compter qu'il existe une perte urinaire liée aux taux d'HbA1c³⁷. Ce manque pourrait être couvert par la consommation de céréales complètes, de fruits et de légumes secs, et de chocolat noir.

Education diététique personnalisée

Sur le plan pratique, on apprend d'abord aux jeunes diabétiques et à leur famille l'action des insulines et le fonctionnement de leur schéma insulinaire (2 injections par jour, *versus* ≥ 4), puis les principes d'une alimentation normale et équilibrée, en les familiarisant avec l'aspect qualitatif et quantitatif des aliments. On utilise un matériel didactique plus imagé que chiffré. En fonction des résultats d'une anamnèse diététique sur plusieurs jours, on modifie éventuellement les habitudes alimentaires familiales.

L'alimentation pesée, les plans alimentaires (« *meal planning* » des Américains) et les listes d'échanges (« *exchange lists* ») sont antiphysiologiques, car il n'y a pas de relation linéaire fixe simpliste entre les grammes de glucides à métaboliser et les unités d'insuline injectées à cause de l'augmentation des seuls récepteurs insulines musculaires à l'effort (cf la partie de cet article consacrée à l'activité physique). Les besoins énergétiques varient considérablement d'un jour à l'autre d'après l'activité physique, mais les fluctuations des apports alimentaires ne provoquent pas de déséquilibre du diabète si l'adaptation insulinaire est adéquate, comme l'ont montré l'équipe de Lestrade³⁸ et la nôtre par une analyse de covariance³⁹ dans les années 1970.

Produits alimentaires pour diabétiques

Il n'y a aucun intérêt à consommer des « produits » alimentaires pour diabétiques. Ils comportent le plus souvent des édulcorants nutritifs utilisés à la place du saccharose. Citons, par exemple, le fructose et les polyols (sorbitol, xylitol, maltitol, mannitol, etc.). Ces édulcorants caloriques peuvent affecter la glycémie, provoquer des troubles gastro-intestinaux, voire une augmentation des triglycérides pour le fructose. En Belgique, un produit alimentaire est déclaré « sans sucre » s'il ne contient pas le sucre appelé « saccharose », mais il peut contenir tous les autres sucres nommés différemment ! Un moyen simple de s'en sortir est de repérer sur l'étiquette de composition des produits la rubrique « glucides » ou « hydrates de carbone ». S'il est indiqué « 0 », il n'y a aucun sucre calorique, mais peut-être bien des édulcorants artificiels qui n'apportent aucune calorie, tels que la saccharine, l'aspartame, l'acésulfame K, les cyclamates, l'alitame, le sucralose. S'il y a un certain nombre de grammes de glucides ou d'hydrates de carbone pour 100 g ou

100 ml de produit, on divise le chiffre par 5 (poids d'un sucre belge qu'on met dans son café), et on obtient une idée du nombre de « sucres » de 5 g qui sont cachés au sein du produit dit sans sucre. Par exemple, tels bonbons « sans sucre » contiennent 98 g de xylitol pour 100 g de bonbons, soit l'équivalent de 19,5 sucres... L'apport énergétique des édulcorants caloriques est de 2,4 kcal/g sauf pour le fructose qui donne 4 kcal/g, comme le saccharose, le lactose, le maltose, etc.

L'appellation « produit *light* » doit conduire à inspecter l'étiquette de composition, car elle ne signifie pas qu'il y ait obligatoirement « 0 » gramme de glucides ou de lipides ou d'alcool.

ACTIVITE PHYSIQUE

3ème pilier du traitement du jeune diabétique

Pratiquer régulièrement un exercice physique sous forme de sport ou de jeux actifs est indispensable à chacun, diabétique ou non, parce que ce mode de vie permet de garder le corps et l'esprit en bonne forme (*mens sana in corpore sano*), notamment en favorisant la maîtrise du poids. Il faut cependant savoir que la perte de calories par heure de sport, chez un adulte, n'est que de 150 Kcal (marche), 300 à 400 Kcal (vélo, tennis, gymnastique), 500 à 600 Kcal (jogging, football, natation), 800 à 1.000 Kcal (ski de fond). Alors que 100 g de cacahuètes apportent près de 600 Kcal...

A côté de l'insuline et de l'alimentation, l'exercice physique pratiqué régulièrement est le 3ème pilier du traitement du jeune diabétique.

Rôles du glucose et de l'insuline chez les non-diabétiques

L'activité physique, qui mobilise les muscles, exige de l'énergie qui provient initialement du glycogène musculaire et ensuite du glucose sanguin, libéré par le foie, et des acides gras libres. La captation du glucose par les muscles peut être multipliée par 20. On pourrait s'imaginer que cet accroissement important de la captation du glucose par les muscles nécessite plus d'insuline puisqu'elle y favorise l'entrée. En fait, il n'en est rien, car l'exercice physique par lui-même augmente l'affinité des récepteurs musculaires pour l'insuline, voire leur multiplication lors d'une activité physique répétée, phénomène qui ne se produit pas au niveau du foie. Ceci est important, car le foie, qui emmagasine le glucose sous forme de glycogène, doit livrer le glucose indispensable au bon fonctionnement musculaire. Or, comme l'insuline fait aussi entrer le glucose dans le foie après un repas pour y être stocké, il faut que la concentration sanguine d'insuline baisse lors d'un effort physique, afin de libérer le glucose hépatique. Mais, sous l'influence de ce même effort physique, l'insuline, quoique moindre en quantité dans le sang, active cependant plus le transport du glucose à l'intérieur des muscles par une protéine incluse dans la membrane plasmique, GLUT-4, dont la vitesse

d'action est considérablement augmentée, malgré la diminution de l'insulinémie¹². Toutefois, l'insuline reste indispensable pour permettre au glucose du sang de pénétrer dans les muscles; elle joue un rôle permissif²⁴⁻²⁶. Le fait qu'à l'effort physique moins d'insuline permet de capter plus de glucose au niveau musculaire explique l'inanité des raisonnements qui tendent à fixer les ingesta glucidiques en croyant que x unités d'insuline métabolisent y grammes de glucides, et donc des régimes fixes, pesés ou par équivalents glucidiques!

Chez l'homme, le sang ne contient qu'environ 1 g de glucose par litre de sang ou 100 mg/dl, ce qui est peu. Les 5 litres de sang d'un adulte ne transportent que 5 g de glucose, soit l'équivalent en poids d'un morceau de sucre tel qu'on en met dans son café! Le sang d'un enfant de 30 kg contient seulement 2,5 g de glucose. Heureusement, le corps humain possède en réalité 2 réservoirs qui stockent le glycogène, le foie (environ 60 à 70 g) et les muscles eux-mêmes (1,5 à 2 g par 100 g de muscle)¹². Le glycogène est facilement et rapidement changé en glucose par la glycogénolyse, grâce à l'élévation des taux sanguins de catécholamines et de glucagon sous l'influence de l'effort physique. Le foie peut libérer 5 à 6 fois plus de glucose qu'au repos. Au début de l'exercice physique, les muscles utilisent le glucose en libérant de l'acide lactique (glycolyse anaérobie). C'est la déplétion glycogénique qui empêche généralement le maintien d'une performance au-delà de 90 à 120 minutes lorsque l'intensité de l'exercice est de l'ordre de 70 à 80 % de la puissance maximale. Lorsque l'intensité de l'exercice diminue et que sa durée se prolonge, la fraction aérobie du métabolisme énergétique augmente. Le système musculaire utilise alors divers substrats (triglycérides, acides aminés) qui sont oxydés obligatoirement dans les mitochondries, fournissant ainsi un nombre élevé de molécules d'ATP, 36 vs 2 molécules d'ATP pour une molécule de glucose. Pour conserver une balance azotée légèrement positive, l'athlète doit consommer de 1,2 à 1,4 g de protéines par kg de poids et par jour.

Dans les heures qui suivent la fin de l'exercice, la reconstitution des réserves en glycogène du foie et des muscles, explique que même lorsque le sport est terminé, le glucose disparaît plus vite du sang qu'au repos^{24,25}. Ceci signifie aussi qu'il y a risque d'hypoglycémie dans la période de récupération alors même que les muscles ont arrêté de travailler.

Rôles du glucose et de l'insuline chez les diabétiques

Chez eux, la quantité d'insuline du sang ne peut pas diminuer automatiquement au cours de l'exercice musculaire, puisque l'injection a été faite quelques heures auparavant; la dose totale d'insuline se trouve donc déjà dans le corps. Du coup, la libération de glucose par le foie est insuffisante pour compenser la chute de la glycémie, ce qui risque d'entraîner une hypoglycémie sévère. Donc, par rapport au non-diabétique dont l'insuline du sang baisse

automatiquement en fonction de l'exercice musculaire, chez le jeune diabétique, les effets de l'exercice peuvent être bénéfiques ou nocifs selon la quantité d'insuline circulante.

En cas de surdosage insulinique et/ou de libération accélérée de l'insuline injectée près d'un muscle actif, il y a risque d'hypoglycémie pendant l'effort, voire des heures après celui-ci. Attention aux hypoglycémies nocturnes en cas de sport intensif et prolongé.

En cas de sous-dosage insulinique et d'hyperglycémie importante, voire de cétose avant un effort musculaire, la glycémie peut s'élever davantage encore par stimulation de la production de glucose par le foie sous l'influence des hormones hyperglycémiantes de la glycogénolyse et de la néoglycogénèse (catécholamines, glucagon, cortisol, hormone de croissance).

La conclusion est que le sport ne peut être recommandé aux jeunes diabétiques qu'à la condition expresse qu'ils soient correctement traités à l'insuline et que leur équilibre glycémique soit bon. Si les taux d'HbA1c se rapprochent de la zone normale, les performances sportives sont alors les mêmes que celles des non diabétiques⁴⁰.

Recommandations pratiques

Les recommandations portent à la fois sur l'alimentation et les injections d'insuline. Elles sont synthétisées dans le tableau 3²⁴⁻⁶. Elles nous ont été demandées par le Comité Olympique International²⁴ et sont reprises par l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*⁴¹.

Tableau 3 : Recommandations pratiques

- Obtenir un bon degré de contrôle métabolique ni hyperglycémie (>300 mg/dl), ni cétose. Eventuellement, mesurer la glycémie avant l'effort, voire la cétonémie/cétonurie.
- Avoir toujours du sucre sur soi.
- Augmenter progressivement l'intensité et la durée de l'effort musculaire.
- Dans les 3 heures qui précèdent une activité sportive importante, manger des glucides à résorption lente pour saturer les réserves musculaires et hépatiques en glycogène.
- En cas d'effort non prévu, consommer plus de glucose ou d'aliments glucidiques immédiatement avant, pendant et après le sport.
- En cas d'effort prévisible, diminuer la dose de l'insuline qui agit pendant, voire après un effort important. La diminution varie de 10 à plus de 50 % selon l'intensité de l'exercice.
- Ne pas injecter l'insuline dans une région musculaire qui sera soumise à une activité importante.
- Eviter l'exercice physique au moment du pic d'action des insulines.
- Si l'activité physique est prolongée, boire de l'eau sucrée (entre 6 et 8 %) ou manger des glucides (pâtes de fruit, chocolat, barres de céréales, etc) juste avant, pendant (toutes les 30 à 45 minutes) et après l'effort.
- Mesurer la glycémie avant le coucher qui suit un exercice physique important pour éviter les hypoglycémies nocturnes.
- Evaluer, après coup, les résultats des adaptations insuliniques et alimentaires.
- Informer le personnel d'accompagnement et l'initier au traitement d'une hypoglycémie grave (Glucagen Hypokit®).

En pratique, chaque jeune diabétique doit apprendre à juger de ses propres dépenses d'énergie pour un effort donné. L'adaptation alimentaire et insulinique est très différente de l'un à l'autre. Laure diminuera ses doses sans prendre de glucides supplémentaires, car elle a peur de grossir. Hugues réduira légèrement ses doses et mangera un peu plus d'aliments glucidiques. Céleste ne diminuera pas ses doses d'insuline, mais en profitera pour consommer une collation sucrée.

Alimentation

Comme chez les athlètes non diabétiques, il peut être utile de renforcer les réserves en glycogène en consommant des glucides complexes dans les 3 heures qui précèdent l'effort. Une heure avant la compétition, on peut prendre une collation glucidique légère (< 200 Kcal). Il est conseillé de boire 150 à 200 ml d'eau 1/4 h avant l'effort. Si l'activité sportive dure plus d'une heure, les boissons seront enrichies en glucides dans la proportion de 6 à 8 % (par exemple un jus de fruit dilué à demi). On peut aussi consommer des pâtes de fruit, du chocolat, des barres de céréales, etc, pendant voire après le sport.

Les adaptations alimentaires sont les seules possibles en cas d'effort non prévu. C'est à l'usage que l'on connaîtra la meilleure répartition et l'importance des suppléments glucidiques. Il est utile de mesurer la glycémie, voire la cétonémie/cétonurie avant la compétition. Certains sportifs de haut niveau ont parfois des hypoglycémies lors des entraînements, mais pas lors des compétitions, à cause du stress considérable qui les inonde d'adrénaline, ce qui stimule la glycogénolyse.

Il est intéressant de noter qu'un sportif non diabétique ne peut pas absorber beaucoup de glucides simple lors des efforts physiques, par risque d'une hypoglycémie post-stimulative due à la libération d'insuline, ce qui n'est pas le cas des sujets diabétiques. Un avantage donc... En plus, l'insuline est sur la liste des dopants puisqu'elle permet d'augmenter les réserves musculaires et hépatiques en glycogène...

Insuline

L'exercice physique et l'insuline ont la même influence sur la glycémie: ils la font baisser. Celui ou celle qui pratique un sport régulièrement (entraînement) verra diminuer ses besoins en insuline, car elle devient plus active au niveau musculaire. La sensibilité et le nombre de récepteurs insuliniques augmentent. L'insuline doit être injectée à distance d'un groupe musculaire sollicité par l'exercice, car la circulation sanguine y est accélérée et donc la libération locale de l'insuline. Un cycliste n'injectera pas d'insuline dans les cuisses, le skieur choisira le ventre, le joueur de tennis droitier préférera le bras gauche. Chaque site d'injection doit être testé individuellement, car la résorption de l'insuline varie d'un endroit à l'autre. Elle est plus rapide à partir du ventre qu'à partir des bras, des cuisses et

des fesses, par ordre décroissant. Il faut également tenir compte d'autres facteurs qui modifient l'absorption de l'insuline comme la profondeur de l'injection (l'injection intramusculaire favorise les hypoglycémies), l'obésité, la température locale, etc.

L'adaptation des doses d'insuline est strictement individuelle et ne sera optimale qu'après évaluation de chacune des expériences précédentes. Il est évident que la diminution de la dose sera dépendante de l'intensité et de la durée de l'effort à accomplir, mais aussi de l'entraînement et de l'alimentation. Elle pourra être diminuée le plus fréquemment de 10 % (gymnastique et natation scolaires), mais éventuellement de 50 % (ski intensif) de la dose d'insuline injectée la veille.

Le choix de l'insuline à modifier dépend du schéma insulinique et du moment où se produit l'effort.

2 injections d'insuline par jour

Dans le cas de l'insulinothérapie en deux injections quotidiennes d'un mélange d'insulines (Figures 2 et 3), le jeune diabétique réduira l'insuline à action (ultra)rapide de la première injection si le sport a lieu le matin, l'insuline humaine à action retardée de la première injection si le sport est programmé pour l'après-midi, l'insuline à action (ultra)rapide et, parfois, aussi l'insuline humaine à action retardée, de la seconde injection, lorsque le sport est pratiqué dans la soirée. Ceci explique notamment pourquoi il faut éviter d'utiliser, dans l'insulinothérapie à 2 injections quotidiennes, des stylos-injecteurs chargés de mélanges «tout faits» d'insuline, car on ne peut pas adapter séparément les 2 insulines du mélange, ce qui est possible lorsqu'on mélange soi-même les 2 insulines dans une seringue.

Insulinothérapie basale-prandiale

En cas d'insulinothérapie basale-prandial (Figures 4 à 7), il faudra agir sur l'insuline rapide ou ultrarapide correspondant à la période de l'effort, mais parfois aussi sur l'insuline basale injectée la veille au soir et/ou le soir qui suit le sport.

Pompes à insuline

En cas d'exercice pendant la période postprandiale, il faut ramener l'injection continue d'insuline au niveau de base. Si l'exercice s'étend sur plusieurs heures, le débit basal d'insuline peut être réduit de 30 à 50 %.

Quel(s) sport(s)

En principe, si les doses d'insuline ont été adaptées, si le lieu d'injection a été correctement choisi et si les précautions alimentaires ont été réalisées, il

n'y a pas de limites aux possibilités sportives des jeunes diabétiques, par rapport aux sportifs non diabétiques. L'influence favorable de l'effort physique est d'autant plus importante qu'il est pratiqué régulièrement, plusieurs fois par semaine.

Il est stimulant pour les jeunes diabétiques de leur citer des champions sportifs diabétiques, le plus connu en Belgique étant Pär Zetterberg, excellent joueur de football de première division, suivi à l'HUDERF, retraité depuis 2006. Quoique devenu diabétique au début de l'année 1990, à l'âge de 19 ans, il a grimpé au « *top niveau* » ayant remarquablement maîtrisé son diabète grâce au système basal-prandial à l'aide d'un stylo-injecteur. En 1993 et 1997, il a été nommé meilleur joueur de l'année, remportant le « Soulier d'or », la plus haute récompense footballistique belge. En 1993, 1997 et 1998, il a été élu meilleur Professionnel de l'Année. Quelle revanche vis-à-vis de son entraîneur qui l'avait écarté lorsque le diagnostic de diabète est tombé^{42,43!}

Les sports les plus difficiles, en ce qui concerne l'adaptation au diabète, sont ceux qui exigent des efforts intenses et brefs. Lorsque l'effort physique est progressif et étalé sur plusieurs heures (cyclotourisme, marche, ski de fond, etc.), les sujets diabétiques maîtrisent aisément les problèmes de l'équilibre glycémique.

Les seules activités à éviter sont celles qui, surtout si elles sont pratiquées isolément, constituent un danger lors d'une hypoglycémie éventuelle et qui, d'ailleurs, sont parfois dangereuses pour les non diabétiques: parachutisme, alpinisme, plongée sous-marine, course automobile ou motocycliste, delta-plane, parapente, voile en solitaire... Toutefois, en s'entourant de précautions, avec l'avis de sportifs et de diabétologues expérimentés, quasiment tous les sports sont possibles.

Chez les diabétiques présentant des complications vasculaires (athérosclérose), cardiaques (cardiomyopathie) et nerveuses (neuropathie autonome), les possibilités sportives seront limitées, mais, le plus souvent, il ne s'agit pas d'un problème de l'adolescent ou de l'adulte jeune. Toutefois, un dysfonctionnement myocardique subclinique est possible même chez les enfants. Il est donc utile de pratiquer des examens cardio-pulmonaires (échocardiographie, épreuves d'effort, etc) chez les jeunes diabétiques qui veulent se lancer dans la compétition.

Bien sûr, en cas de rétinopathie proliférante, qui peut se rencontrer dès l'âge de 20-30 ans en cas de très mauvais équilibre glycémique depuis des années, l'exercice physique doit être évité, car une augmentation de la pression sanguine ou un choc peuvent précipiter une hémorragie vitréenne.

BIBLIOGRAPHIE

- Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH : Impaired intellectual development in children with type I diabetes : association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 108-14
- Wysocki T, Harris MA, Mauras N et al : Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1100-5
- Dorchy H, Olinger S : Bien-être des diabétiques insulino-dépendants. Evaluation chez 100 adolescents et adultes jeunes en fonction de leur contrôle métabolique. *Presse Med* 1997 ; 26 : 1420-4
- Hoey H, Aanstoot H-J, Chiarelli F, et al for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1923-8
- Dorchy H : Screening for subclinical complications in type 1 diabetic patients : experience acquired in Brussels. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 ; 1 : 380-403
- Pirart J : Diabète et complications dégénératives : Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 1997 ; 3 : 97-107, 173-82, 245-56
- The 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 ; 29 : 977-86
- Verougstraete C, Libert J, Dorchy H : Discordant diabetic retinopathy in homozygous twins : the importance of good metabolic control. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 658
- Dorchy H : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène ? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 970-81
- Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age : a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 2-6
- de Beaufort C, Swift P, Skinner C, et al., the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care : do advances in diabetes treatment improve outcome? *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2245-50
- Poortmans J, Dorchy H : Principes généraux de chimie physiologique appliquée au sport. In : Thiebault EM, Sprimont P, eds. *L'enfant et le sport*. Bruxelles-Paris. De Boeck Université, 1998 : 61-8
- Bougnères PF, Landais P, Mairesse AM, et al. : Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. A multicenter controlled study. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 94-102
- Dorchy H : What level of HbA1c can be achieved in young diabetic patients beyond the honeymoon period? *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1311-3
- Bougnères : Intriguing efficacy of Belgian conventional therapy? *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1311
- Dorchy H : Dorchy's recipes explaining the " intriguing efficacy of Belgian conventional therapy ". *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 458 -60
- Dorchy H : Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 500-7
- Dorchy H : Traitement du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents. *Rev Prat (Paris)* 1996 ; 46 : 577-8
- Dorchy H : La prise en charge des enfants et adolescents diabétiques : expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : S246-54
- Dorchy H, Sternon J : Les analogues de l'insuline : place de la détémir (Levemir®). *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : 89-94
- Dorchy H : Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1275-82
- Dorchy H, Loeb H : Nutrition. In : Czernichow P, Dorchy H, eds. *Diabétologie pédiatrique*. Paris, Doin, 1989 : 497-513
- Dorchy H : Dietary management for children and adolescents with diabetes mellitus : personal experience and recommendations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ; 16 : 131-48
- Dorchy H, Poortmans J : Juvenile diabetes and sports. In : Bar-Or O and the International Olympic Committee, eds. *The child and adolescent athlete*. Oxford, Blackwell Science, 1996 : 455-79
- Dorchy H, Poortmans J : Les jeunes diabétiques et le sport. In : Thiebault EM, Sprimont P, eds. *L'enfant et le sport*. Bruxelles-Paris, De Boeck-Université, 1998 : 273-84
- Dorchy H : Sport et diabète de type 1 : expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2002 ; 23 : A211-7
- Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, et al. : Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000 ; 49 : 999-1005
- Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Ensmann H, Mayer D : Analysis of signalling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endoc Relate Cancer* 2009 ; 16 : 429-41
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. : Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogs : a cohort study. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 1731-44
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. : Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 1614-20
- Mortensen H, Hougaard P, for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes : Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 714-2
- Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P 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* 2008 ; 51 : 1594-601
- Robert JJ, Redon I, Taupin P, Cahané M : Intensifying insulin treatment in type 1 diabetes : evaluation over 10 years in 8,176 children and adolescents attending diabetes camps. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl 11) : 65
- Dorchy H, Bourguet K : Nutritional intake of Belgian diabetic children. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1046-7
- ISPAD : Clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 323-39

36. Conseil Supérieur d'Hygiène : Recommandations nutritionnelles pour la Belgique, 2006 (www.health.fgov.be/CSH_HGR)
37. Dorchy H, Declercq S, Willems D : Decreased magnesium levels in serum and erythrocytes of young type 1 diabetic subjects. Relationships with glycated haemoglobin levels (HbA1c) and subclinical complications. *Diabetes Res Clinical Pract* 1999 ; 44 : S27
38. Lestradet H, Dartois AM, Machinot S : L'alimentation spontanée de l'enfant et de l'adolescent diabétique traités par l'insuline. *Ann Pediatr* 1974 ; 21 : 667-76
39. Dorchy H, Mozin MJ, Smets P, Ernould C, Loeb H : Spontaneous variations in food intake and balance of diabetes. A covariance analysis. *Acta Paediatr Belg* 1977 ; 30 : 21-6
40. Poortmans J, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H : Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986 ; 7 : 232-5
41. Robertson K, Adolfson P, Scheiner G, Hanas R, Ridell MC : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl. 12) : 154-168

42. Paquet D : Zetterberg, Pär exemple. Bruxelles, Euro Images Productions, 1999

43. Zetterberg P : Ma vie de A à...Z. Belgique, Jordan éditions, 2006

Correspondance et tirés à part :

H. DORCHY
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Clinique de Diabétologie
Avenue JJ Crocq, 15
1020 Bruxelles
Courriel : hdorchy@ulb.ac.be

Travail reçu le 15 octobre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 30 novembre 2009