

Hypoglycémies sévères chez les jeunes diabétiques de type 1: facteurs de risque et traitement*

Severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: risks factors and management

Thierry Mouraux, Sylvie Tenoutasse, Harry Dorchy

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

RESUME

Les hypoglycémies, de légères à sévères, représentent la complication aiguë la plus fréquente du diabète de type 1. Elles résultent d'un déséquilibre entre l'insulinothérapie, l'alimentation et l'exercice physique. Les hypoglycémies sont plus fréquentes lorsqu'on veut obtenir des taux bas d'HbA1c. Les symptômes de l'hypoglycémie résultent de la neuroglycopenie et de la riposte adrénergique. Une hypoglycémie sévère signifie que l'enfant est inconscient, dans le coma avec ou sans convulsions, et qu'il requiert une injection intramusculaire de glucagon ou intraveineuse de glucose. Le risque d'hypoglycémies sévères est plus élevé chez les jeunes enfants. Avec la durée du diabète, les hypoglycémies sont aggravées par la perte de la contre-régulation hormonale, d'abord le glucagon puis l'adrénaline. La répétition des hypoglycémies en fait perdre la perception. Heureusement, les hypoglycémies sévères ne sont pas réellement dangereuses pour le cerveau après l'âge de 18 mois, bien qu'il existe quelques controverses. Le traitement des hypoglycémies sévères repose sur l'injection intramusculaire de glucagon à la dose de 0,5 mg si < 25 kg et de 1 mg si > 25 kg en dehors d'un hôpital, par n'importe qui, et sur l'injection intraveineuse de sérum glucosé à 10 % à la dose de 2 à 5 mg/kg/minute (1,2 à 3 ml/kg/heure) en milieu médical.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 65-70

ABSTRACT

Hypoglycemia is one of the most common acute complications in the treatment of type 1 diabetes. It is the result of a mismatch between insulin dose, food consumed, and recent exercise. Hypoglycemia occurs more frequently in younger children and with lower HbA1c levels. Symptoms of hypoglycemia result from autonomic (adrenergic) activation and/or neurological dysfunction (neuroglycopenia). Severe hypoglycemia means that the child is having altered mental status and cannot assist in his care, is semiconscious or unconscious, or in coma ± convulsions and may require parenteral therapy (glucagon or i.v. glucose). The blood glucose threshold for symptoms may be affected by antecedent hypoglycemia, duration of diabetes with decrease in neurohormonal counterregulatory responses. This phenomenon is termed hypoglycemia unawareness and is an important cause of severe hypoglycemia. Fortunately, there is absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in children with diabetes over 18 months, even if some controversies exist. Severe hypoglycemia is rapidly reversed by injection of glucagon 0.5 mg if < 25 kg, 1.0 mg if > 25 kg. In the hospital, intravenous infusion of glucose should be administered, e.g. glucose 10 %, 2-5 mg/kg/min (1.2-3.0 ml/kg).

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 65-70

Key words : type 1 diabetes, diabetic children, hypoglycemia.

* Adapté et mis à jour d'après un article publié dans *Percentile 2008 ; 13 : 96-100*, avec l'autorisation du Rédacteur en chef, Jacques Ninane

INTRODUCTION ET DEFINITION

Les hypoglycémies représentent la complication aiguë la plus fréquente du diabète de type 1.

Elles sont la conséquence d'un déséquilibre entre dose d'insuline, alimentation et activité physique. Elles peuvent souvent être anticipées. Comme elles sont accompagnées de manifestations cliniques désagréables et potentiellement sévères, elles génèrent de l'anxiété et de la crainte chez certains patients et leurs apparentés, et elles sont parfois un frein à un équilibre glycémique optimal.

On appelle hypoglycémie une glycémie inférieure à 60 mg/dl (ou 3,3 mmol/l). La sévérité d'une hypoglycémie est définie par la capacité de la traiter soi-même. Les hypoglycémies sévères exigent une assistance externe et l'injection de glucagon ou de sérum glucosé.

L'*International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* a récemment publié des recommandations concernant les hypoglycémies¹.

INCIDENCE DES HYPOGLYCEMIES SEVERES ET TYPES D'INSULINOTHERAPIE

La fameuse étude prospective américano-canadienne *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* a montré que si on maintenait, pendant une durée moyenne de 6,5 ans, une HbA1c à 7% par rapport à 9%, on réduisait le risque de développement d'une rétinopathie de 76%, d'une neuropathie de 60% et de néphropathie de 54%². Hélas ! L'incidence annuelle par patient des hypoglycémies sévères (coma et/ou convulsions) est multipliée par 3: 0,6 vs 0,2. Nous avons pu montrer que ceci n'était pas inéluctable. En effet, dans 2 études, faites chez de jeunes diabétiques non sélectionnés, alors que l'HbA1c moyenne approche 7%, l'incidence annuelle des hypoglycémies sévères est 0,2^{3,4}. Dans la première comparaison internationale du « *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes* », réalisée en 1995 chez des enfants de moins de 18 ans, l'incidence annuelle des hypoglycémies sévères est aussi 0,2, mais l'HbA1c moyenne atteignait 8,6%⁵. Les hypoglycémies sévères sont plus fréquentes chez les enfants les plus jeunes (< 8 ans). Dans l'étude du même groupe, faite en 2005 dans 21 centres de diabétologie pédiatrique des pays industrialisés, alors que les modalités thérapeutiques ont beaucoup changé (analogues ultra-rapides et lents de l'insuline, multiplication de l'insulinothérapie basale-prandiale et des pompes à insuline), non seulement l'HbA1c moyenne ne s'est pas améliorée après une décennie, mais la fréquence des hypoglycémies sévères n'a pas changé quel que soit le type de traitement⁶. Les centres qui ont les meilleurs taux d'HbA1c, dont le nôtre (centre n° 1 dans la publication; 93% des patients ont une insulinothérapie en 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue), ne dénombrent pas plus d'hypoglycémies sévères. La conclusion est que certains centres «implémentent»

avec plus de succès que d'autres les possibilités thérapeutiques.

AUTRES FACTEURS FAVORISANT LES HYPOGLYCEMIES

Les causes les plus fréquentes d'hypoglycémies sévères sont: omission des repas ou des collations, exercice physique exténuant sans adaptation insulinaire et/ou alimentaire (l'injection ne doit pas être réalisée à proximité d'un muscle qui va être sollicité par l'effort car la résorption y est accélérée), non-respect des critères d'adaptation des doses d'insuline, dose trop importante d'un analogue ultra-rapide pour couvrir une collation sucrée, gastro-entérite avec impossibilité d'alimentation (tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs de risque des hypoglycémies sévères

- * Mauvaise adaptation des doses d'insuline
- * Injection d'insuline dans une lipodystrophie
- * Omission d'un repas ou d'une collation
- * Exercice physique imprévu
- * Vomissements, diarrhée
- * Utilisation de la NPH au coucher au lieu d'un analogue retard dans l'insulinothérapie basale-prandiale
- * Cibles glycémiques trop strictes
- * Jeune âge
- * Longue durée du diabète avec non perception de l'hypoglycémie par détérioration de la contre-régulation hormonale
- * Neuropathie du système nerveux autonome
- * Maladie cœliaque et maladie d'Addison
- * Mauvais contexte psycho-social
- * Lien émotionnel trop fort entre mère et enfant
- * Consommation d'alcool
- * Tentative de suicide

Dans l'insulinothérapie basale-prandiale à ≥ 4 injections par jour, de nombreuses études ont été publiées sur l'intérêt des analogues à action retardée (Lantus®, Levemir®). Il est clair qu'ils n'améliorent pas nécessairement les taux d'HbA1c. En revanche, il est indubitable qu'ils réduisent le risque d'hypoglycémies diurnes et nocturnes, voire de comas, et d'hyperglycémies au lever chez les patients qui y sont sujets avec les insulines humaines à action retardée⁷. L'action de la Levemir® est significativement plus reproductible que celle de la Lantus®, qui elle-même a un meilleur coefficient de variation pharmacocinétique que l'insuline humaine à action retardée⁸. En effet, la variabilité de la résorption intra-individuelle, sur une durée de 24 h, est de 68% pour la NPH, 48% pour la Lantus® et 27% pour la Levemir®. La Levemir® est donc deux fois plus stable que la Lantus® et 3 fois plus stable que la NPH. Elle est pour l'heure, l'insuline basale idéale d'autant plus qu'elle ne provoque pas la prise de poids observée avec la NPH et qu'elle n'est pas potentiellement mitogène in vitro, ce qui est le cas de la Lantus®⁹.

Il existe des facteurs prédictifs non-modifiables d'hypoglycémie sévère : l'âge et la durée du diabète. Les plus jeunes enfants sont à plus haut risque d'hypoglycémies sévères. Trois raisons l'expliquent: 1) le petit volume sanguin fait qu'un même apport

glucidique augmente plus la glycémie d'un jeune enfant que d'un adulte; 2) les petits enfants peuvent refuser de manger ou, au contraire, manger la collation du petit copain...; 3) l'activité physique est imprévisible.

Un diabète de longue durée peut être associé à une détérioration de la contre-régulation et à la non perception des hypoglycémies¹⁰. La riposte du glucagon à l'hypoglycémie peut diminuer, puis, éventuellement la réponse adrénargique aggravée en cas de neuropathie du système nerveux autonome, ce qui ne se rencontre, en pratique, que chez des adultes au très mauvais équilibre glycémique. Faute de symptômes, il y a non perception de l'hypoglycémie

Un contexte psycho-social défavorable sans prise en charge personnelle et/ou familiale efficace rend aléatoire l'adhésion à une insulinothérapie et à une diététique efficaces. D'où l'intérêt d'une formation et d'un suivi adéquats dans un centre de diabétologie pédiatrique, reconnu par l'INAMI, qui peut envoyer une infirmière spécialisée en pédiatrie et en diabétologie, sur les lieux de vie (école, domicile).

Le fonctionnement familial peut influencer le contrôle glycémique. Dans une étude récente faite en collaboration avec l'UCL, nous avons exploré la perception de la mère et du père par rapport à la cohésion familiale ainsi que l'alexithymie parentale en relation avec l'équilibre glycémique de l'enfant. Des analyses de régressions hiérarchiques montrent que la perception de la cohésion familiale par les mères prédit le nombre d'hypoglycémies sévères¹¹. Donc si le lien émotionnel entre la mère et l'enfant est trop fort, l'enfant est susceptible d'avoir plus d'hypoglycémies sévères.

La consommation d'alcool bloque la libération hépatique du glucose. Si l'adolescent a concomitamment une activité physique intense (danse), le risque de coma hypoglycémique est élevé.

COMPLICATIONS DES HYPOGLYCEMIES SEVERES

La guérison du coma hypoglycémique sans séquelles immédiates est la règle chez l'enfant¹⁰. Le problème principal est celui des séquelles neuropsychiques à long-terme. Les hypoglycémies mineures ou modérées sont certainement sans effet délétère¹². Après plus de 5 comas hypoglycémiques, nous avons pu mettre en évidence, dans un très petit groupe de patients (n = 8), des anomalies électroencéphalographiques (paroxysmes sans altérations focales¹²). Il n'y avait pas de signification clinique de ces anomalies. Certaines études, avec des tests psychométriques élaborés ont rapporté des déficits mineurs chez les enfants diabétiques, en termes de QI verbal, de mémorisation, d'apprentissage de la lecture¹⁰. La revue de la littérature offre des résultats très controversés¹³. Une importante étude prospective réalisée chez des enfants diabétiques à partir de l'âge de 7 ans, avec un groupe contrôle, prouve l'innocuité des hypoglycémies sévères sur le développement

intellectuel, alors que l'hyperglycémie chronique a un impact négatif¹⁴. Les hypoglycémies sévères ne seraient pas dangereuses sur les fonctions cognitives des enfants diabétiques à partir de l'âge de 18 mois¹⁵. Un travail récent, chez des enfants diabétiques âgés de 5 à 16 ans, avec comme groupe contrôle la fratrie, ne montre pas de diminution de l'intelligence verbale en cas d'hypoglycémies sévères, mais bien en cas d'hyperglycémie chronique¹⁶. Toutefois des hypoglycémies sévères et fréquentes avant l'âge de 5 ans altéreraient l'intelligence spatiale.

La conclusion est, bien sûr, qu'il faut éviter l'inconfort des hypoglycémies sévères, mais elles ne semblent pas vraiment dangereuses pour le cerveau sauf peut-être si elles sont répétées pendant la période du développement cérébral. En revanche l'hyperglycémie chronique est toxique pour le développement des fonctions cérébrales.

Il est évident qu'une hypoglycémie lors de la conduite d'un véhicule motorisé peut représenter un danger. Il en est de même lors de certaines activités sportives (escalade, plongée sous-marine, parapente,...) non encadrées.

NEUROGLYCOPENIE ET CONTRE-REGULATION HORMONALE : PHYSIOLOGIE ET SYMPTOMES

L'hypoglycémie va entraîner une neuroglycopenie et la mise en jeu d'un certain nombre de mécanismes de défense essentiellement hormonaux, regroupés sous le nom de contre-régulation^{10,17}. La chute de la glycémie est reconnue par des neurones situés dans l'hypothalamus et d'autres parties du cerveau. Il s'en suit une réaction du système nerveux autonome et une action sur l'hypophyse (hormone de croissance), la médullosurrénale (adrénaline), la corticosurrénale (cortisol) et les cellules α du pancréas (glucagon).

Neuroglycopenie

Ce terme couvre l'ensemble des manifestations provoquées par un apport insuffisant de glucose au cerveau. Cet organe est incapable de synthétiser, de stocker ou de capter du glucose contre un gradient de concentration. De ce fait, toute baisse de la glycémie va retentir sur la fonction cérébrale. Le tableau 2 résume les symptômes liés à la neuroglycopenie.

Il est à noter qu'un électroencéphalogramme (EEG) réalisé immédiatement après un coma hypoglycémique avec convulsions peut montrer un tracé épileptiforme (Figure 1a), alors qu'un EEG réalisé 15 jours ou 3 semaines plus tard est normal sans traitement anti-épileptique (Figure 1b).

La protection du cerveau contre l'hypoglycémie repose sur 2 mécanismes. A court terme, l'hypoglycémie entraîne une augmentation modérée du débit cérébral. A moyen terme, elle peut induire une augmentation du transport du glucose par le cerveau.

Tableau 2 : Symptômes liés à la neuroglycopénie.

- * Diminution des performances intellectuelles
- * Troubles du comportement: lassitude ou irritabilité
- * Difficulté d'expression
- * Incoordination
- * Vertiges
- * Troubles visuels
- * Troubles de la conscience
- * Parésies voire paralysies transitoires
- * Coma
- * Convulsions
- * Décès

régulation rapide repose alors essentiellement sur les catécholamines.

Tableau 3 : Symptômes adrénergiques de l'hypoglycémie

- * Pâleur
- * Palpitations
- * Faim
- * Tremblements
- * Transpiration
- * Céphalées
- * Excitation

L'adrénaline concourt à augmenter la production hépatique de glucose par activation de la glycogénolyse, mais diminue aussi l'utilisation périphérique du glucose. L'adrénaline stimule en outre la néoglucogenèse hépatique et rénale à partir de substrats tels que les acides aminés, le lactate et le glycérol. Les catécholamines sont responsables des signes « adrénergiques » de l'hypoglycémie (tableau 3).

Malheureusement, en dehors de toute atteinte du système nerveux autonome, la riposte adrénergique peut aussi diminuer sans qu'on en connaisse la raison. Toutefois, il est prouvé que les hypoglycémies répétées diminuent le seuil glycémique à partir duquel l'adrénaline est produite. Ceci semble être un trouble fonctionnel réversible, en limitant la fréquence des hypoglycémies, plutôt qu'une lésion irréversible. Si on évite toute hypoglycémie pendant 2 à 3 semaines, on relève le niveau glycémique qui déclenche la riposte adrénergique¹⁷.

Les pertes des réponses par le glucagon et l'adrénaline en cas d'hypoglycémies sont responsables de la non perception des hypoglycémies. Les hypoglycémies vont être plus profondes et prolongées. Leur fréquence sera > 25 fois plus élevée¹⁷. L'atteinte du système nerveux autonome aggrave encore la situation (figure 2).

Figure 1 a

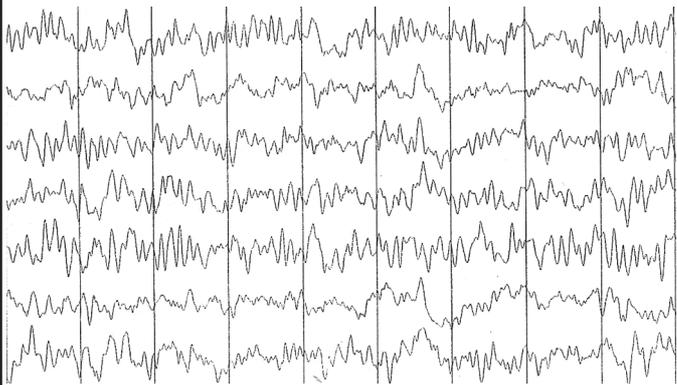


Figure 1 b

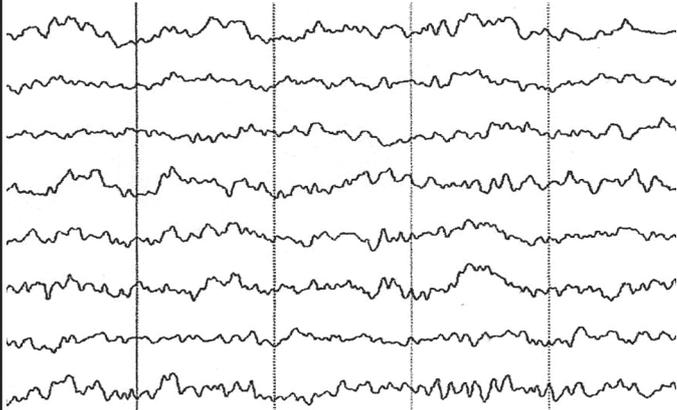


Figure 1 : La figure 1a montre un EEG après une hypoglycémie sévère accompagnée d'une hémiparésie transitoire. Le neurologue diagnostique une épilepsie et veut instaurer un traitement anti-épileptique. Le diabétologue ne l'a pas suivi et trois semaines plus tard, l'EEG est normalisé sans aucun traitement, comme le montre la figure 1b.

Contre-régulation

La contre-régulation rapide (en quelques minutes) se fait via la sécrétion de glucagon et de catécholamines^{10,17}. La concentration périphérique du glucagon, libéré par les cellules α du pancréas, double en une trentaine de minutes. Le glucagon est un puissant activateur de la glycogénolyse hépatique et entraîne une augmentation de production hépatique de glucose de 20 à 50%. Après quelques années de diabète, la réponse du glucagon s'atténue. Le mécanisme est mal connu; peut-être est-ce secondaire au fait que la destruction des cellules β perturbe les relations avec les cellules α du pancréas¹⁸. La contre-

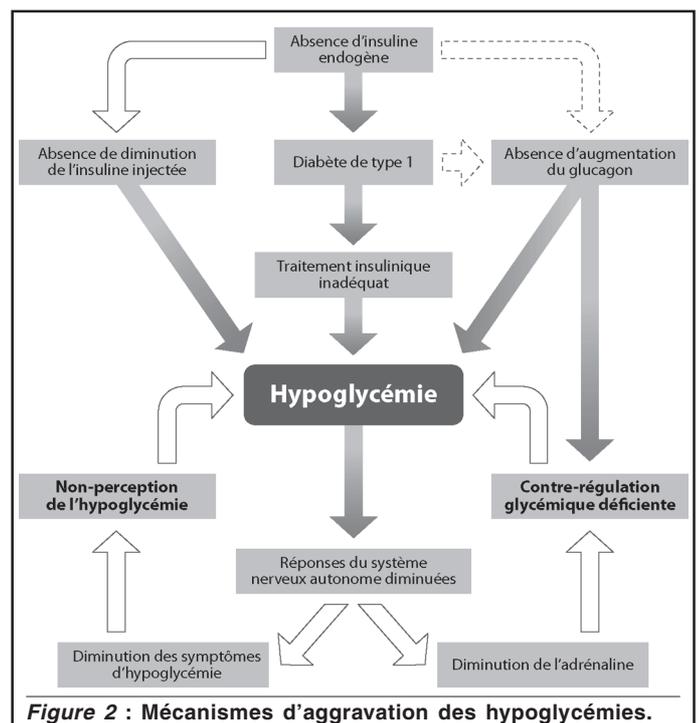


Figure 2 : Mécanismes d'aggravation des hypoglycémies.

Heureusement la production de cortisol et d'hormone de croissance, stimulée par l'hypoglycémie, va induire une néoglucogénèse hépatique et une diminution de l'utilisation périphérique du glucose qui peut durer plusieurs heures.

TRAITEMENT DES HYPOGLYCEMIES

Hypoglycémie légère ou modérée

Le patient ingère l'équivalent d'un morceau de sucre (saccharose ou dextrose) de 5 g par 20 kg de poids. Les boissons sucrées de type soda contiennent 100 à 150 g de saccharose par litre (une canette de Coca de 33 cl = 7 sucres), la confiture environ 60 g de saccharose pour 100 g (une cuillerée à café rase = 2 sucres). Cent ml (1/2 verre) de pur jus d'orange = 2 sucres, mais 100 ml de jus de raisin = 4 sucres. Il ne faut pas utiliser du chocolat ou des biscuits, car les matières grasses qui les composent ralentissent la résorption des sucres. La prise de glucides à absorption lente doit se faire après la correction de l'hypoglycémie pour éviter qu'elle ne se reproduise plus tard.

Hypoglycémie sévère

L'intervention d'une tierce personne est indispensable. Trois possibilités:

- A partir d'une ampoule de sérum glucosé à 50 % (= 5 g/10ml), on peut prélever une dose calculée de 5 g de glucose par 20 kg de poids. La tierce personne peut administrer, très lentement et en vérifiant le réflexe de déglutition, le liquide dans la bouche du patient semi-comateux.
- N'importe qui peut injecter par voie sous-cutanée (SC) ou IM du glucagon, dans les bras, les cuisses ou les fesses. La dose est d'un demi flacon de 1 mg (= 0,5 mg) en dessous de l'âge de 6-8 ans (ou < 25 kg) et d'1 mg après 6-8 ans (ou > 25 kg). Les effets secondaires fréquents sont des céphalées (traitement: aspirine ou paracétamol) et des nausées ou des vomissements (traitement : anti-émétiques classiques).
- Un médecin pourra injecter ou perfuser du sérum glucosé par voie IV. L'injection de sérum glucosé (10 à 30 %) se fera lentement. La dose en dessous de 10 ans sera 5 à 10 g de glucose, et au-dessus, 10 à 20 g de glucose. La perfusion de sérum glucosé à 10 % se fera à la dose de 2 à 5 mg/kg/minute (1,2 à 3 ml/kg/heure).

Il faut savoir qu'en cas d'hypoglycémie sévère, les signes de neuroglycopenie peuvent persister plusieurs heures après la normalisation de l'hypoglycémie. Il faut donc stopper les apports glucidiques dès que la glycémie est comprise entre 100 et 200 mg/dl.

CONCLUSIONS

Les hypoglycémies restent un problème trop souvent éprouvé par les enfants et les adolescents

diabétiques. Malgré l'habituelle évolution favorable, les hypoglycémies sévères sont génératrices d'anxiété surtout chez les parents, car le patient ne s'en souvient pas. L'enseignement répété de leur traitement et de leur prévention est le moyen le plus efficace d'en réduire la fréquence. Chez certains enfants à risque, les objectifs thérapeutiques doivent être modérés. En revanche, chez tous les autres, il faut viser à l'HbA1c la plus proche possible des valeurs normales pour éviter les complications à moyen et à long terme². Les années qui précèdent la puberté ne sont pas immunisées vis-à-vis des complications¹⁹.

Un jeune diabétique qui maintient une HbA1c en dessous de 7%, aura 10 à 20% de ses glycémies préprandiales inférieures à 70 mg/dl sans que ceci ne soit de quelque façon pénalisant dans la vie quotidienne. Heureusement, l'instabilité glycémique n'influence pas l'HbA1c²⁰. Les 2 paramètres qui régissent l'HbA1c sont la moyenne glycémique et la variation biologique de la « glycation » dont l'impact représente, dans notre étude, 84% de celui de la moyenne glycémique²¹ (voir article du Dr ABOURAZZAK dans ce même numéro de cette revue).

BIBLIOGRAPHIE

1. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ : ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. Assessment and management of hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl 12) : 134-45
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86
3. 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
4. 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
5. Mortensen HB, Hougaard P for the Hvidoere 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 : 714-20
6. de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT *et al* for the Hvidoere 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
7. Dorchy H : Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1 : expérience personnelle. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1275-86
8. 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
9. 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

10. Beaufrère B : Hypoglycémie. In Diabétologie pédiatrique. Czernichow P, Dorchy H, eds. Doin, Paris. 1989 : 233-57
11. Meunier J, Dorchy H, Luminet O : Does family cohesiveness and parental alexithymia predict glycaemic control in children and adolescents with diabetes? *Diabetes Metab* 2008 ; 34 : 473-81
12. Haumont D, Dorchy H, Pelc S : EEG abnormalities in diabetic children: influence of hypoglycemia and vascular complications. *Clin Pediatr* 1979 ; 18 : 750-3
13. Desrocher M, Rovet J : Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004 ; 10 : 36-52
14. Schoenle EG, 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
15. 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
16. Perantie DC, Lim A, Wu J *et al* : Effect of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008 ; 9 : 87-95
17. Cryer PE, Davis SN, Shamon H : Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1902-12
18. Cryer PE : Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation. *Prog Brain Res* 2006 ; 153 : 361-5
19. Gallego PH, Wiltshire E, Donaghue KC : Identifying children at particular risk of long-term complications. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 (suppl 6) : 40-8
20. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD : Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2728-33
21. Abourazzak S, Dorchy H, Willems D, Melot C : La variation biologique de la glycation et la moyenne glycémique ont une plus grande influence sur l'HbA1c des jeunes diabétiques de type 1 que l'instabilité glycémique. *Diabetes Metab* 2008 ; 34 (suppl 1) : A48

Correspondance et tirés à part :

T. MOURAUX
 Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
 Clinique de Diabétologie
 Avenue J.J. Crocq, 15
 1020 Bruxelles
 Courriel : Thierry.Mouraux@huderf.be

Travail reçu le 8 septembre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 10 novembre 2009.