

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 avril 2022

Par Mme Camille Fray

Impact du confinement lié à la COVID-19 sur l'équilibre métabolique des patients diabétiques de type 1 suivis en pédiatrie au CHU de Limoges

Thèse dirigée par le Docteur Laure Ponthier

Examineurs :

Mme. Anne Lienhardt-Roussie, PU-PH, Pédiatrie	Présidente, co-directrice
M. Vincent Guigonis, PU-PH, Pédiatrie	Juge
Mme. Marie-Pierre Teissier, PU-PH, Endocrinologie	Juge
Mme. Marie-Alexandrine Champigny, PH, Pédiatrie	Juge
Mme. Christelle Guemas, médecin, Endocrinologie	Membre invité
Mme. Laure Ponthier, PH, Pédiatrie	Co-directrice de thèse



Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 avril 2022

Par Mme Camille Fray

**Impact du confinement lié à la COVID-19 sur l'équilibre métabolique
des patients diabétiques de type 1 suivis en pédiatrie au CHU de
Limoges**

Thèse dirigée par le Docteur Laure Ponthier

Examineurs :

Mme. Anne Lienhardt-Roussie, PU-PH, Pédiatrie	Présidente, co-directrice
M. Vincent Guigonis, PU-PH, Pédiatrie	Juge
Mme. Marie-Pierre Teissier, PU-PH, Endocrinologie	Juge
Mme. Marie-Alexandrine Champigny, PH, Pédiatrie	Juge
Mme. Christelle Guemas, médecin, Endocrinologie	Membre invité
Mme. Laure Ponthier, PH, Pédiatrie	Co-directrice de thèse



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

YARDIN Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

KARAM Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise

CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Gérard	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER	Maxime OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

« Ça va n'aller ! »
Cécile Laroche

Remerciements

Au Professeur Anne Lienhardt-Roussie,

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse et je vous en remercie. Je vous remercie de votre implication dans mon parcours et de la confiance que vous m'accordez en me permettant d'assurer le suivi de vos patients diabétiques. J'espère être à la hauteur de vos espérances à travers ce travail. Soyez assurée de toute ma considération et de mon profond respect.

Au Professeur Vincent Guigonis,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour juger ce travail. Merci pour le temps que vous passez à nous enseigner l'art du raisonnement rigoureux, complet et argumenté. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance et mon respect.

Au Professeur Marie-Pierre Teissier,

Merci de l'intérêt que vous portez, ma thèse, c'est un honneur que vous jugiez mon travail aujourd'hui. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

Au Dr Champigny,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai hâte de travailler et d'apprendre à tes côtés.

Au Dr Guemas,

Merci d'avoir accepté, sans hésitation, de juger ce travail sur un thème cher à nos cœurs. Je te remercie pour ta bonne humeur sans faille et ta volonté de me transmettre tes connaissances précieuses.

Au Docteur Laure Ponthier,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet et de l'avoir dirigé, même si la thématique ne relève pas de ton domaine en particulier. Tu m'as appris la rigueur, toujours dans le calme et la bonne humeur, avec un enthousiasme communicatif (vive les statistiques) qui incite à faire toujours mieux et à aller au bout du raisonnement. Merci de ton encadrement et de tes conseils. Merci du temps que tu as pris pour moi dans ce travail.

Parce que quelques mots valent mieux qu'un long discours (et c'est plus écolo, sauvons la forêt) :

Merci à Camille et Louise de mettre des paillettes dans ma vie. Je vous aime.

Merci à ma famille et mes amis pour leur soutien, leur amour et leur bienveillance. Ils se reconnaîtront.

Merci aux équipes médicales et paramédicales de m'avoir accompagnée tout au long de ces années et de m'avoir permis de progresser.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations.....	19
I. Introduction.....	21
I.1. Épidémiologie	21
I.2. Physiopathologie	23
I.2.1. Anatomie du pancréas	23
I.2.2. Physiopathologie.....	24
I.3. Histoire naturelle du diabète de type 1	24
I.4. Immunologie	26
I.4.1.1. Auto-anticorps	26
I.4.1.2. Immunité cellulaire.....	26
I.5. Génétique	27
I.5.1. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).....	28
I.5.2. Susceptibilité génétique hors CMH	28
I.5.3. Autres facteurs	28
I.6. Environnement.....	29
I.6.1. Infection virale.....	29
I.6.2. Vaccin	29
I.6.3. Hypothèse hygiéniste et microbiote intestinal	29
I.6.4. Vitamine D	30
I.6.5. Lait maternel et lait de vache	31
I.6.6. Céréales, alimentation solide et acides gras poly-insaturés	31
I.6.7. Hypothèse accélératrice	32
I.6.8. Actions des facteurs environnementaux sur l'organisme.....	32
I.7. Atteinte pancréatique.....	33
I.7.1. Insulite.....	33
I.7.2. Taille du pancréas.....	34
I.8. Aspects cliniques du DT1	34
I.8.1. Enfants	34
I.8.2. Adultes	35
I.9. Maladies associées	35
I.9.1. Pathologies thyroïdiennes.....	35
I.9.2. Maladie cœliaque.....	36
I.9.3. Autres pathologies associées	36
I.10. Diagnostiquer un DT1.....	37
I.10.1. Affirmer le diabète sur le plan biologique.....	37
I.10.2. Diabète auto-immun.....	37
I.11. Insulinothérapie	37
I.11.1. Historique	37
I.11.2. Types d'insuline	38
I.11.2.1. Insulines rapides.....	38
I.11.2.2. Analogues d'insuline d'action intermédiaire et lente.....	39
I.12. Modalités d'administration de l'insuline	39
I.12.1. Injections au stylo	40
I.12.2. Pompe à insuline externe	40
I.13. Schémas thérapeutiques	41

I.14. Monitoring continu du glucose	42
I.14.1. Définition	42
I.14.2. Données mesurées	42
I.15. Évaluation de l'équilibre métabolique	44
I.15.1. Hémoglobine glyquée	44
I.15.2. Apport des CGM et FGM : le temps dans la cible.....	44
I.15.3. Objectifs	45
I.16. COVID-19 et confinement.....	46
II. Introduction.....	55
III. Matériel et méthode.....	56
III.1. Étude et participants	56
III.1.1. Critères d'inclusion.....	56
III.1.2. Critères d'exclusion.....	56
III.1.3. Période d'analyse	56
III.1.4. Données analysées	57
III.1.5. Aspect réglementaire	57
IV. Analyses statistiques	58
V. Résultats	59
V.1. Caractéristiques de la population d'étude	59
V.2. Critère de jugement principal	62
V.3. Critères de jugement secondaires	64
Discussion	67
Conclusion.....	70
Références bibliographiques.....	71
Annexes	91
Serment d'Hippocrate.....	96

Table des illustrations

Figure 1: Augmentation de l'incidence annuelle du DT1 dans 26 centres européens entre 1989 et 2013 (groupe d'âge 0-14 ans).....	23
Figure 2: Anatomie et fonction pancréatique endocrine.....	24
Figure 3: Histoire naturelle du diabète de type 1, inspirée du modèle d'Eisenbarth réactualisé en 2014.	25
Figure 4 : Phase effectrice de la réponse immunitaire au cours du DT1.	27
Figure 5: Diversité de la communauté microbienne et diagnostic ultérieur du DT1.....	30
Figure 6: Hypothèse d'action des facteurs environnementaux sur la destruction auto-immune de la cellule bêta.	33
Figure 7 : Campagne de prévention de l'acidocétose.	35
Figure 8 : Schéma basal-bolus.....	41
Figure 9: Temps dans la cible et taux d'HbA1c. Le temps passé dans la zone cible a été mesuré par une surveillance continue du glucose pendant 60 jours avant la mesure de l'HbA1c.....	45
Figure 10 : Objectifs de valeurs glycémiques pour les patients DT1 ou DT2 porteur d'un CGM.....	46
Figure 11 : Période d'analyse.....	57
Figure 12: Flow chart.....	59
Figure 13 : Valeurs d'HbA1c entre la consultation 1 et 2 (boxplot corrélé) : médiane, intervalle interquartile [Q1 ; Q3].....	62

Table des tableaux

Tableau 1: Incidence annuelle du DT1 selon les pays.....	22
Tableau 2: Principales mesures et calculs utiles pour l'utilisation des CGM ou FGM.....	43
Tableau 3 : Études évaluant l'impact du confinement sur l'équilibre métabolique des patients pédiatriques avec un DT1.	48
Tableau 4: Statistiques descriptives des variables catégorielles (pourcentages) et numériques (moyenne et DS, médiane et intervalles interquartiles) des 69 patients inclus dans l'étude. « n » correspond au nombre de patients.	60
Tableau 5: Valeurs de l'HbA1c, « n » étant le nombre de données disponibles sur les 69 patients.....	62
Tableau 6: Évolution de l'HbA1c selon les tranches d'âges, « n » étant le nombre de patients.	63
Tableau 7 : Comparaison de deux groupes selon leur HbA1C, « n » étant le nombre de données disponibles sur les 69 patients	63
Tableau 8: Évolution du Z-score de l'IMC chez les moins de 6 ans, « n » étant le nombre de patients.....	64
Tableau 9: Évolution du Z-score de l'IMC chez les 6-12 ans, « n » étant le nombre de patients.....	64
Tableau 10: Évolution du Z-score de l'IMC chez les plus de 12 ans, « n » étant le nombre de patients.....	64
Tableau 11 : Valeurs d'HbA1c en fonction du statut professionnel maternel.....	65
Tableau 12 : Valeurs d'HbA1c en fonction du statut professionnel paternel.....	65
Tableau 13 : Évolution de l'HbA1c selon l'ancienneté du diabète, « n » étant le nombre de patients.....	66
Tableau 14 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour déséquilibre de leur diabète en 2020	66

Abréviations

AAI : Anticorps Anti-Insuline

ABIS : All Babies in Southeast Sweden

AIRE : Autoimmune Regulator Gene

AJD : Aide aux Jeunes Diabétiques

APS : Autoimmune Polyglandular Syndrome ou Polyendocrinopathie Auto-immune

ASG : Auto-surveillance Glycémique

β : Béta

CGM : Continuous Glucose Monitoring

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

COVID 19 : Coronavirus Disease 2019

CV : Coefficient de Variation

DAISY : Diabetes Autoimmunity Study in the Young

DIPP : Diabetes Prediction and Prevention Project

DT1 : Diabète de type 1

ESPE : European Society for Paediatric Endocrinology

FGM : Flash Glucose Monitoring

GAD : Anti-Glutamate 65

GMI : Glucose Management Indicator ou HbA1c estimée

HbA1c : Hémoglobine Glyquée ou Hémoglobine Glycosylée

HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale

HIP : Hybrid Insulin Peptid

HLA : Human Leukocyte Antigen

IA 2 : Insulinoma Associated Antigen 2

ICA : Islet Cell Antibody ou Anticorps Anti-îlot

IDF : International Diabetes Federation

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISPAD : International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adult

MC : Maladie Coéliqua

MDI : Multiple Daily Injection (schéma multi-injections)

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

NO : Monoxide d'Azote

NOD : Non Obese Diabétique

nPoD : Network for pancreatic organ donor with diabetes

[Q1 ; Q3] : 1^{er} et 3^{ème} quartile

SFD : Société Francophone du Diabète

SPUPD : Syndrome Polyuro Polydipsique

TAR : « Time Above Range » ou temps au-dessus de la cible

TBR : « Time Below Range » ou temps en-dessous de la cible

TIR : « Time In Range » ou temps dans la cible

TNF alpha : Tumor necrosis factor alpha

TPO : Thyro-peroxydase

TRIGR : Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in Genetically at Risk

TSH : Thyroid stimulating hormone

ZnT8 : Transporteur du zinc T8

I. Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique causée par la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques aboutissant à une carence totale en insuline. La destruction des cellules bêta est liée à un processus auto immunitaire, survenant sur un terrain de susceptibilité génétique.

I.1. Épidémiologie

Le DT1 représente environ 10% des diabètes et affecte plus de deux millions de personnes en Europe et Amérique du Nord (1). L'International Diabetes Federation (IDF) estime que le DT1 affecte 8,8% d'adultes dans le monde (2).

L'âge de survenue du diabète est variable, mais l'incidence maximale se situe entre 10 et 14 ans d'âge civil puis elle diminue après l'adolescence. Cependant, environ 25% des DT1 sont diagnostiqués à l'âge adulte. Des pics saisonniers d'augmentation de l'incidence du DT1 ont été décrits, notamment lors des périodes automnale et hivernale (3). La naissance au printemps est associée à un risque plus élevé de développer un DT1 (4). L'incidence tend à être plus élevée chez les garçons que chez les filles dans les pays à forte incidence, le schéma inverse étant observé dans les pays à faible incidence. Par ailleurs, l'incidence du DT1 à partir de 15 ans (après la puberté) est plus importante en population masculine que féminine, même dans les pays à faible incidence (5).

En France, l'incidence du DT1 était d'environ 19 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en 2015 (6). Celle-ci est très inégale d'une région à l'autre : 21,7 pour 100 000 personnes en Corse, 3,6 pour 100 000 en Guyane et 16,8 pour 100 000 en Nouvelle Aquitaine en 2015 (7). Cette disparité est également très présente en Europe avec une incidence plus élevée dans les pays scandinaves (entre 30 et 60 pour 100 000 personnes) par rapport aux pays situés plus au sud de l'Europe (entre 10 et 20 pour 100 000 personnes) (8). (Tableau 1)

Globalement, il existe une tendance à l'augmentation du nombre de nouveaux cas d'environ 3-4% par an sur les 30 dernières années, notamment dans les populations les plus jeunes (<5 ans) (4,8–11). (Figure 1)

Tableau 1: Incidence annuelle du DT1 selon les pays

Pays Âge des patients	Période concernée Incidence annuelle (Nombre de cas pour 100 000 personnes)		
Chine (12)	2010-2013		
Groupe 0-14 ans	1,93		
Groupe 15-29 ans	1,28		
Groupe ≥ 30 ans	0,69		
USA (13)	2002-2003	2011-2012	
Enfants de 0-19 ans	19,5	21,7	
Europe (26 centres) (8)	1989-1993	1999-2003	2009-2013
Enfants de 0-14 ans			
Suède (comté de Stockholm)	25,8	34,5	39,6
Norvège (pays entier)	22,7	29,6	33,6
Finlande (pays entier)	38,2	54,5	60,9
Italie (région des Marches)	9,6	12,6	11,6
Suisse (pays entier)	7,9	11	13,4
Espagne (Catalogne)	12,4	13,1	16,1



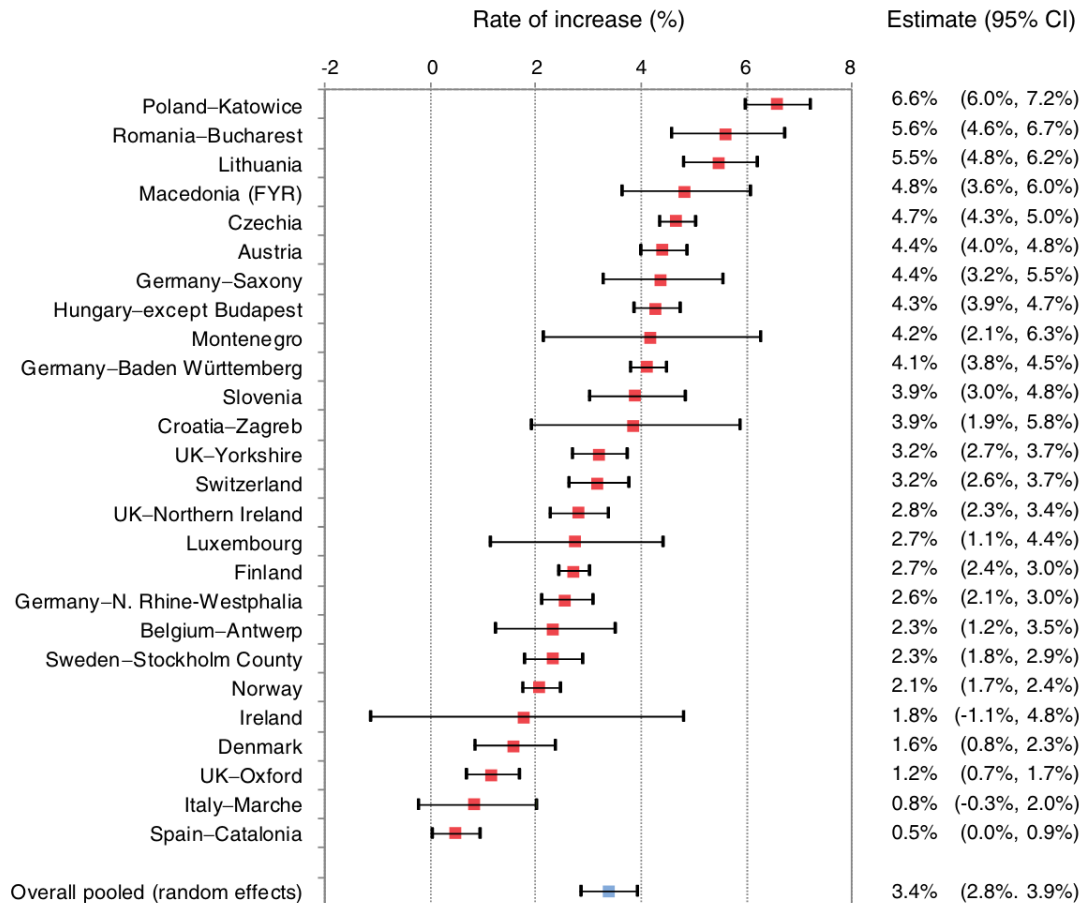


Figure 1: Augmentation de l'incidence annuelle du DT1 dans 26 centres européens entre 1989 et 2013 (groupe d'âge 0-14 ans).

Source : Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 ;62(3) :408-417.

I.2. Physiopathologie

I.2.1. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande à la fois endocrine et exocrine, située dans la cavité abdominale, en avant des vertèbres lombaires L1 et L2.

Il est divisé en plusieurs parties : tête, isthme, corps et queue du pancréas.

La partie exocrine du pancréas représente 90 à 99% de son volume. Elle est constituée d'acini, c'est-à-dire d'amas de cellules qui sécrètent les enzymes exocrines du pancréas, et de canaux, qui drainent ces enzymes vers le duodénum par le canal de Wirsung.

La fonction endocrine permet la régulation glycémique par les sécrétions hormonales en insuline et glucagon (14) (Figure 2).

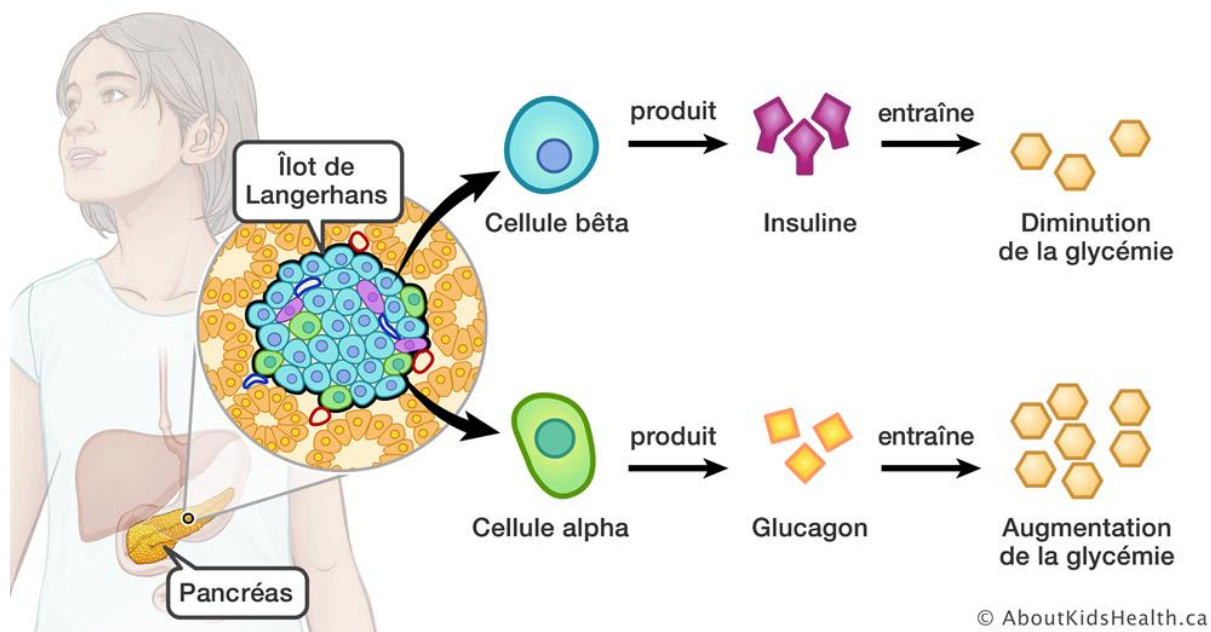


Figure 2: Anatomie et fonction pancréatique endocrine.

Source: AboutKidsHealth.ca

I.2.2. Physiopathologie

La physiopathologie du diabète de type 1 montre que cette affection résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques sécrétrices d'insuline. La présence d'un infiltrat inflammatoire chronique qui affecte les îlots pancréatiques (aussi appelé insulite) au moment de l'apparition des symptômes du diabète de type 1 est à la base de cette observation (15).

Un autre dogme veut que, chez les patients atteints de cette maladie depuis longtemps, le pancréas soit dépourvu de cellules productrices d'insuline et que les cellules bêta restantes soient incapables de se régénérer. Ces deux concepts de la pathogenèse du diabète de type 1 ont été débattus (16,17).

Des données récentes suggèrent que, bien que la plupart des patients atteints de diabète de type 1 de longue date aient peu de cellules bêta, voire aucune, il existe des preuves de régénération des cellules bêta chez les nourrissons et les très jeunes enfants (mais pas chez les adolescents ou les adultes) (17,18).

L'essentiel de ce que nous comprenons de la pathogenèse du DT1 provient de l'analyse d'échantillons pancréatiques, de sérum et de lymphocytes du sang périphérique obtenus de patients atteints de la maladie. L'étude de ces constituants suggère qu'une série de défauts fonctionnels dans la moelle osseuse et le thymus, le système immunitaire et les cellules bêta contribuent collectivement à la physiopathologie du DT1 (19).

I.3. Histoire naturelle du diabète de type 1

La compréhension de l'histoire naturelle du DT1 s'est étoffée grâce au développement de l'utilisation de la génétique, des autoanticorps et des marqueurs métaboliques de la maladie (20).

Le schéma en 6 étapes proposé par G. Eisenbarth en 1986, évoquant une décroissance silencieuse des cellules bêta en fonction du temps chez les sujets ayant une prédisposition

généétique et jusqu'à l'apparition d'un diabète après élément déclencheur, a été adapté avec des connaissances plus récentes (4) (Figure 3).

Ce modèle suggère qu'un individu, avec un risque génétique de développer la maladie et une masse cellulaire bêta donnée, va être exposé à des facteurs environnementaux. Certains de ces facteurs vont déclencher une immunité contre la cellule bêta. L'apparition des auto-anticorps dirigés contre les antigènes de la cellule bêta est le témoin de cette immunité, avec en parallèle une activation des lymphocytes T auto-réactifs capables de détruire les cellules bêta, résultant en une diminution progressive de la masse cellulaire bêta. Il s'ensuit une première phase pouvant être nommée pré-diabète, dans laquelle sont objectivés des troubles de la tolérance glucidique puis la phase de diabète avec apparition de signes cliniques typiques.

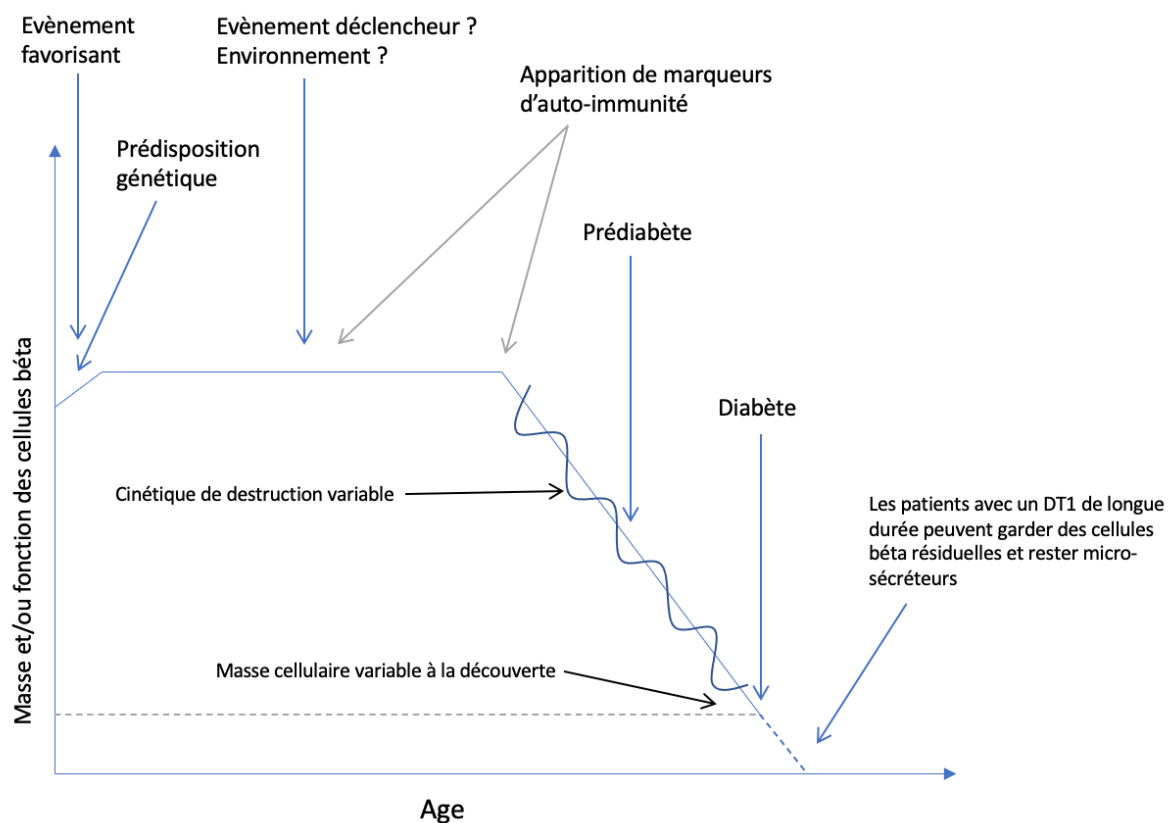


Figure 3: Histoire naturelle du diabète de type 1, inspirée du modèle d'Eisenbarth réactualisé en 2014.

Source : Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014 ;383(9911) :69-82.

I.4. Immunologie

Comme déjà évoqué, l'insulite est la caractéristique anatomique de la maladie. Elle se définit comme une infiltration des îlots de Langerhans par les cellules mononuclées pancréatiques, principalement les lymphocytes T CD8+ et les macrophages.

Les mécanismes cellulaires et différentes phases de la maladie auto-immune ont été principalement étudiés chez l'animal et sont liés à une interaction complexe entre cellules bêta pancréatiques et système immunitaire.

I.4.1.1. Auto-anticorps

La présence d'auto-anticorps circulants à la découverte du diabète est un élément essentiel du diagnostic de DT1. Plus de 90% des patients nouvellement diagnostiqués diabétiques ont au moins un des auto-anticorps anti-îlots (*islet cell antibody ou ICA*) suivant : anticorps anti-insuline (AAI), anticorps anti-glutamate 65 (GAD), anticorps *anti-insulinoma associated antigen-2* (IA2), anticorps anti-transporteur du zinc T8 (ZnT8). Environ 70% des patients ont trois ou quatre de ces auto-anticorps détectables au moment du diagnostic (21).

Ces auto-anticorps peuvent apparaître dès l'âge de 6 mois, avec un pic d'incidence avant l'âge de 2 ans chez les individus génétiquement prédisposés; ils sont donc présents des mois à des années avant l'apparition des symptômes (22). Plus que le taux sérique d'anticorps, le nombre d'anticorps détectables dans le sang est prédictif de la survenue d'un DT1 : plus le nombre d'anticorps présents est important, plus le risque de développer un DT1 augmente (23).

I.4.1.2. Immunité cellulaire

La souris non obèse diabétique (NOD) est le modèle animal le plus utilisé dans les études sur le DT1 du fait de sa grande similarité avec le DT1 humain en terme d'auto-antigène, d'immunopathologie et de prédisposition génétique (24,25).

Le développement du DT1 serait initié par la présentation de peptides antigéniques de cellules bêta par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Les CPA portant ces auto-antigènes migrent vers les ganglions lymphatiques pancréatiques où elles interagissent avec des lymphocytes T CD4+ auto-réactifs. L'activation de ces derniers nécessite l'interaction spécifique entre le récepteur (TcR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) II/peptide d'une part et entre des molécules co-activatrices (B7, CD28) d'autre part.

Deux types d'activation sont ensuite possibles, selon les cytokines produites :

- La voie Th2 induit l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps
- La voie Th1, majoritaire dans le diabète de type 1, induit l'activation de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques

Ces cellules T CD8+ cytotoxiques activées (voie Th1) retournent dans l'îlot, produisent de la perforine et de la granzyme afin de lyser les cellules bêta exprimant des auto-antigènes immunogènes sur les molécules de surface du CMH I. La destruction des cellules bêta est alors exacerbée par la libération de cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor alpha* ou TNF alpha, interleukine 1 ou IL1) et/ou de radicaux oxygénés (oxyde nitrique ou NO).



L'ensemble de ce processus est amplifié par les défauts des lymphocytes T régulateurs, qui ne suppriment pas efficacement l'auto-immunité.

Les cellules T activées dans le ganglion lymphatique pancréatique stimulent également les lymphocytes B pour produire des auto-anticorps contre les protéines des cellules bêta (voie Th2). L'ensemble de ces mécanismes est illustré sur la figure 4 (1).

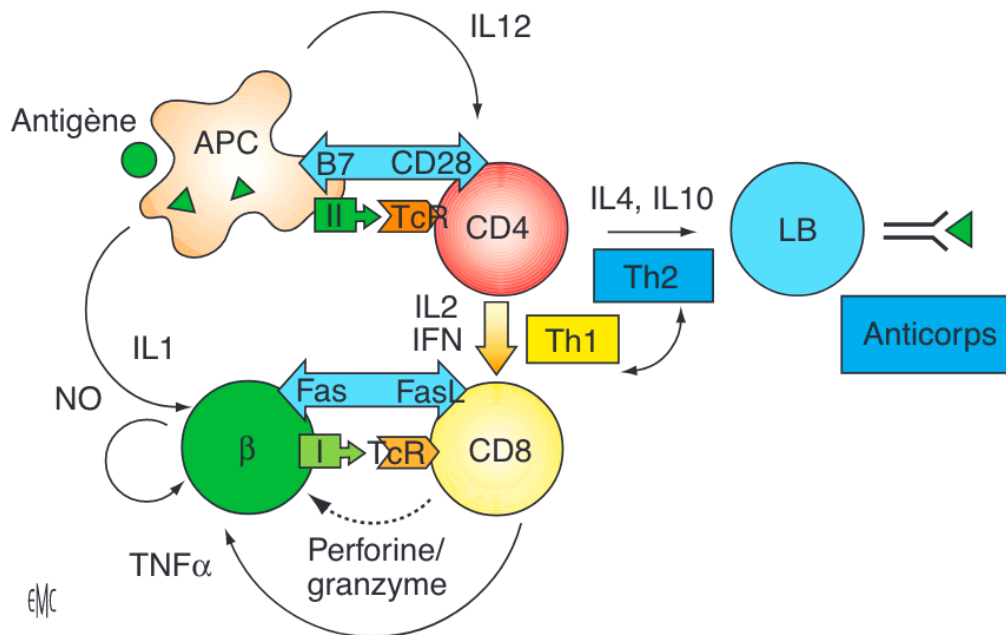


Figure 4 : Phase effectrice de la réponse immunitaire au cours du DT1.

Source : Dubois-Laforgue D. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC - Endocrinologie 2016 ;13(4) :1-12

Cependant, les autoanticorps ne semblent pas jouer de rôle prépondérant dans la destruction des cellules bêta. En témoigne l'absence de transfert possible de la maladie par les seuls anticorps dans les modèles animaux, et inversement la possibilité de transfert du diabète par les lymphocytes T seuls chez des souris receveuses dépourvues d'anticorps. Il est néanmoins probable qu'ils participent à l'expansion du processus auto-immun, par le biais d'une plus grande efficacité de la présentation antigénique et/ou de la révélation d'antigènes cryptiques (26–28).

Ces données soulignent les particularités de la physiopathologie du DT1 et suggèrent que les vrais effecteurs de la destruction des cellules bêta soit les lymphocytes T CD4+ et CD8+, bien que la présence de cellules CD 20+ au sein de l'insulite fasse évoquer une interaction T-B avec probable costimulation (1).

I.5. Génétique

Le diabète de type 1 survient sur un terrain génétique prédisposé complexe, impliquant plusieurs gènes. Cette susceptibilité étant multigénique, elle n'obéit pas un modèle mendélien.

I.5.1. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Pour rappel, le complexe majeur d'histocompatibilité correspond aux molécules présentes à la surface des cellules permettant leur reconnaissance par le système immunitaire. Ces protéines sont codées par des gènes situés sur le bras court du chromosome 6, région *human leukocyte antigen* chez l'Homme ou HLA.

Il existe deux types de CMH : toutes les cellules de l'organisme possèdent un CMH de type 1 (sauf les globules rouges) et certaines cellules possèdent en plus un CMH de type 2 qui permet la présentation d'antigène aux autres cellules. C'est le cas des CPA : monocytes, macrophages, lymphocytes B et cellule dendritique.

Deux haplotypes sont plus fréquemment associés au DT1 :

- DR3(DRB1*03-DQB1*0201-DQA1*0501)
- DR4(DRB1*04-DQB1*0302-DQA1*0301)

Les anticorps anti-IA2 sont plus souvent associés chez les sujets DR4 et anti-GAD chez les sujets DR3.

Chez les Caucasiens, 80 à 95 % des patients portent l'un ou l'autre de ces haplotypes (contre 40 % dans la population générale). À l'inverse, l'haplotype DR15 (DRB1*15DQB1*0602-DQA1*0102) est extrêmement rare dans le DT1 (1 % versus 20 % dans la population générale). La protection conférée par cet haplotype est dominante sur la prédisposition induite par les haplotypes DR3 ou DR4 (1).

Outre leur effet prédisposant vis-à-vis de la survenue du DT1, les CMH de classe I et II interviennent dans l'expression phénotypique de la maladie. Ainsi, la fréquence des hétérozygotes DR3/4 est d'autant plus élevée que le diabète est de survenue précoce ; inversement, la fréquence du génotype non-DR3/non-DR4 augmente parallèlement à l'âge de début de la maladie (29).

On comprend donc que la présence des haplotypes DR3/DR4 n'est ni essentielle, ni suffisante au développement de la maladie.

I.5.2. Susceptibilité génétique hors CMH

D'autres gènes contribuent à la prédisposition génétique au DT1 (1):

- Le gène INS, gène de l'insuline
- Le gène CTLA4, régulateur des lymphocytes T cytotoxiques
- Le gène LYP/PTPN22, code pour une phosphatase lymphocytaire impliquée dans la régulation de l'activation lymphocytaire. Il est également associé à la maladie de Basedow et la polyarthrite rhumatoïde.

Il existe plusieurs dizaines de loci prédisposants décrits dans les études d'association pangénomiques (30,31).

I.5.3. Autres facteurs

Le taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes (de 30 à 70 %) que chez les jumeaux dizygotes (de 10 à 20 %) ainsi que l'existence d'une agrégation familiale de la maladie dans 10 % des cas témoignent de l'intervention de facteurs génétiques de

susceptibilité au DT1. La prévalence de la maladie est 15 fois plus élevée dans les familles comportant un sujet atteint (6 %) que dans la population générale (0,4 %) (1).

Malgré la forte prédisposition génétique, la majorité des patients qui développent un DT1 n'ont pas de contexte familial (>90%) ce qui sous-entend que d'autres facteurs sont impliqués dans le déclenchement de la maladie.

I.6. Environnement

I.6.1. Infection virale

Les infections, notamment virales, ont fait l'objet de plusieurs recherches sur leur implication dans le déclenchement du DT1. Les études épidémiologiques ont identifié une augmentation du nombre de DT1 lors des épidémies d'entérovirus. De l'ARN viral a été détecté dans le sang de patient avec un diagnostic récent de DT1 et les études sérologiques ont établi un lien entre DT1 et infection à entérovirus, spécialement pour les coxsackies virus B1 (32–34). Les potentiels mécanismes impliqués sont l'effet cytopathogène direct sur la cellule bêta, le mimétisme moléculaire (transformation d'une réponse physiologique vis-à-vis d'un antigène exogène à une réponse pathogène pour les cellules bêta) et l'effet bystander (activation de lymphocytes T auto-réactifs quiescents par une production locale de cytokines) (1).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de lien établi entre infection par la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) et découverte de DT1 (35,36) avec des résultats d'incidence différents selon les pays (37–44).

I.6.2. Vaccin

Du fait de l'hypothèse reliant infection virale et auto-immunité, les vaccins ont également été considérés comme suspects. Une méta-analyse de 2016, regroupant 23 études et impliquant 16 vaccins, a conclu à l'absence de lien entre vaccination et DT1 (45).

I.6.3. Hypothèse hygiéniste et microbiote intestinal

Selon cette hypothèse, l'augmentation d'incidence du DT1 pourrait être due à la diminution des infections précoces, qui seraient considérées comme protectrices du DT1 (46). Cette théorie a été démontrée dans le modèle animal avec des souris NOD, mais les résultats en espèce humaine sont moins évidents (47,48).

L'étude multicentrique française ISIS-DIAB, publiée en 2016, s'est intéressée aux facteurs environnementaux chez les patients DT1 en faisant remplir un questionnaire sur les habitudes et mode de vie avant le diagnostic de diabète. Les cas « contrôles » étaient des amis ou des camarades de classes. L'étude retrouvait une association significative entre DT1 et plusieurs facteurs environnementaux : les épisodes de diarrhée, la vie en pleine air ainsi que la consommation de légumes de ferme seraient des éléments protecteurs vis-à-vis du diabète (49).

Le microbiote intestinal influence le métabolisme des lipides et du glucose, ainsi que l'immunité et l'inflammation systémique. L'équilibre entre mécanismes pro et anti-inflammatoires, essentiel pour l'homéostasie immunitaire intestinale, est affecté par la composition microbienne commensale (50,51). Le butyrate, produit par des micro-organismes commensaux pendant la fermentation de l'amidon, facilite la production extra-thymique de lymphocytes T régulateurs. Certaines études ont montré une diversité microbienne moindre chez les enfants avec un DT1 avec une prédominance de Bactéroïdètes ainsi qu'une moindre

présence de bactéries productrices de butyrate (52). Ces altérations du microbiote semblent présentes après l'apparition de l'auto-immunité et pourraient donc être un facteur précipitant vers le diabète. Chez les enfants diagnostiqués ultérieurement comme DT1, la diversité alpha du microbiote intestinal est réduite au cours de la période entre la séroconversion (positivité des auto-anticorps) et le diagnostic. (53–55)(Figure 5).

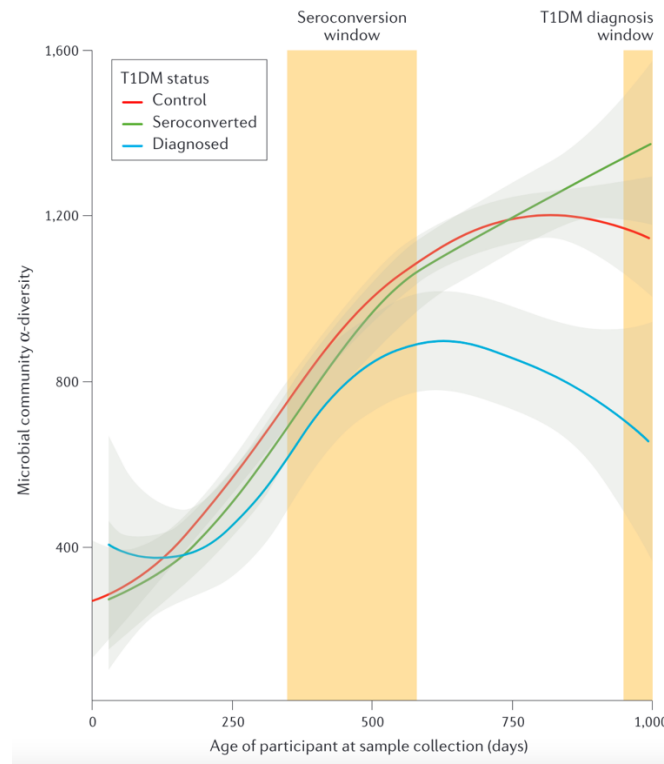


Figure 5: Diversité de la communauté microbienne et diagnostic ultérieur du DT1.

Source : Kostic, Aleksandar D et al. "The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes." *Cell host & microbe* vol. 17,2 (2015) : 260-73.

Les données disponibles dans la littérature (études expérimentales et essais cliniques), suggèrent que la modulation du microbiote intestinal par les probiotiques pourrait être efficace dans la prévention et la prise en charge du DT1 (56). Dans l'ensemble, les preuves à l'appui des probiotiques ou des prébiotiques dans la prévention primaire ou secondaire du DT1 sont limitées, mais représentent de nouvelles cibles pour les essais thérapeutiques chez les personnes génétiquement prédisposées et présentant des auto-anticorps (57).

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo est actuellement en cours, visant à évaluer si l'administration quotidienne de *Bifidobacterium infantis* de l'âge de 7 jours à 6 semaines jusqu'à l'âge de 12 mois aux enfants présentant un risque génétique élevé de diabète de type 1 réduit l'incidence des auto-anticorps anti-cellules bêta dans l'enfance (58).

I.6.4. Vitamine D

La vitamine D a été suggérée comme facteur protecteur du DT1. Plusieurs mécanismes liant la vitamine D à la régulation de la réponse immunitaire soutiennent son rôle dans la pathogenèse du diabète auto-immun. Des données épidémiologiques et d'études

observationnelles, suggérant qu'un statut adéquat en vitamine D est lié à une diminution du risque de développer un diabète de type 1, viennent corroborer ce concept. Cependant, la majorité des études sur le DT1 n'ont pas réussi à démontrer un rôle protecteur de la vitamine D vis-à-vis du déclin de la fonction des cellules bêta (59).

I.6.5. Lait maternel et lait de vache

Après analyse groupée de 43 études observationnelles, les résultats suggèrent de faibles associations protectrices entre l'allaitement maternel exclusif et le risque de diabète de type 1 (60).

Cependant, les études prospectives ont montré des résultats discordants (61–64). Une de ces études, suédoise et prospective, s'est intéressée à la présence d'auto-anticorps de la naissance à l'âge de 5 ans chez 3788 enfants selon leur mode d'allaitement. Une durée d'allaitement maternel exclusif inférieure à 4 mois était associée à un risque accru de positivité des anticorps à l'âge de 5 ans. Même résultat pour l'introduction du lait artificiel avant l'âge de 4 mois (61). A contrario, une étude australienne, là aussi prospective mais sur 317 enfants et pendant 29 mois, n'a pas retrouvé d'augmentation de risque de développer des auto-anticorps en fonction de l'allaitement choisi (63). Des résultats similaires ont été décrits dans une étude allemande prospective ayant analysé 1460 enfants sur 11 ans (médiane de suivi à 6,5 ans) (62).

L'étude interventionnelle TRIGR, qui a testé si la substitution du lait de vache par une formule d'hydrolysate de caséine affectait la survenue d'auto-immunité anti-îlots ou la progression vers le DT1, n'a montré aucune différence entre les deux groupes pour l'apparition de l'auto-immunité et du DT1 (65).

I.6.6. Céréales, alimentation solide et acides gras poly-insaturés

Dans l'étude DAISY, le moment de l'introduction de n'importe quel type de céréales (contenant ou non du gluten) était associé à un risque accru d'auto-immunité des îlots selon une relation en forme de U, le nadir étant atteint lors de l'introduction à l'âge de 4 à 6 mois (66).

L'étude BABYDIAB a montré une association uniquement avec une exposition précoce au gluten (avant l'âge de 3 mois) (62). L'étude ABIS avec une introduction tardive du gluten (après 6 mois) (67), et l'étude finlandaise DIPP n'ont trouvé aucune association claire avec le gluten (68).

Un âge plus avancé à la première introduction du gluten (12 mois) n'a montré aucune protection dans l'étude BABYDIET (69).

Enfin, l'introduction précoce de légumes a été associée au DT1 dans l'étude DIPP (augmentation de l'auto-immunité envers les cellules bêta) (68).

Dans l'étude ISIS-DIAB, la consommation de pâte à tartiner chocolat-noisette était protectrice. (49)

L'apport en acides gras oméga 3 semblait être associé à un risque légèrement réduit d'auto-immunité des îlots dans la cohorte DAISY chez les enfants supplémentés à partir de l'âge de 12 mois (70). Cette association était d'autant plus marquée si les enfants présentaient 2 auto-anticorps positifs. Cette cohorte a également permis de montrer que ce risque accru

d'auto-immunité était associé à une réduction des acides gras poly-insaturés oméga 3 dans les membranes érythrocytaires (71).

Au vu de ces résultats, il paraît donc difficile de déterminer quel aliment, donné au « mauvais moment », pourrait être l'élément déclencheur d'un processus auto-immun entraînant un DT1.

I.6.7. Hypothèse accélératrice

La macrosomie (72,73) ainsi que la prise pondérale rapide entre l'âge de 12 et 18 mois (74,75) ont été associées au DT1.

Cette hypothèse suggère qu'une prise pondérale excessive dans la petite enfance entraîne une insulino-résistance et pourrait déclencher un DT1 chez les patients présentant une auto-immunité (76). La suralimentation ainsi que l'obésité pourraient donc contribuer à l'augmentation d'incidence du DT1. Bien que l'hypothèse soit peu étayée, la résistance à l'insuline et l'augmentation de la glycémie pourraient accélérer directement l'apoptose des cellules bêta ou induire des néo-autoantigènes des cellules bêta chez les personnes génétiquement prédisposées; une croissance rapide pourrait augmenter la demande en insuline, provoquant un stress des cellules bêta et une présentation accrue d'auto-antigènes (77–79).

I.6.8. Actions des facteurs environnementaux sur l'organisme

La sursécrétion d'insuline pourrait favoriser la génération de néo-autoantigènes, non reconnus par le système immunitaire, par modification post-traductionnelle des protéines des îlots de Langerhans. Bien que cette modification joue un rôle dans d'autres maladies auto-immunes (maladie cœliaque, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux), elle n'a fait l'objet que récemment d'études systématiques sur le diabète de type 1 (80–82).

La découverte de cette nouvelle classe d'auto-antigènes naturels appelés peptides hybrides de l'insuline (HIP) constitue l'une des preuves les plus solides du rôle primordial des modifications post-traductionnelles dans le développement du DT1 chez les souris NOD, ainsi que chez les êtres humains (83).

Des cellules CD4 réactives aux HIP ont été identifiées dans les cellules du pancréas humain et de souris NOD, ce qui suggère que ce mécanisme pourrait être responsable de la perte de tolérance dans le diabète de type 1 (83). L'hypothèse d'action des facteurs environnementaux sur la cellule bêta est illustrée en figure 6 (20).

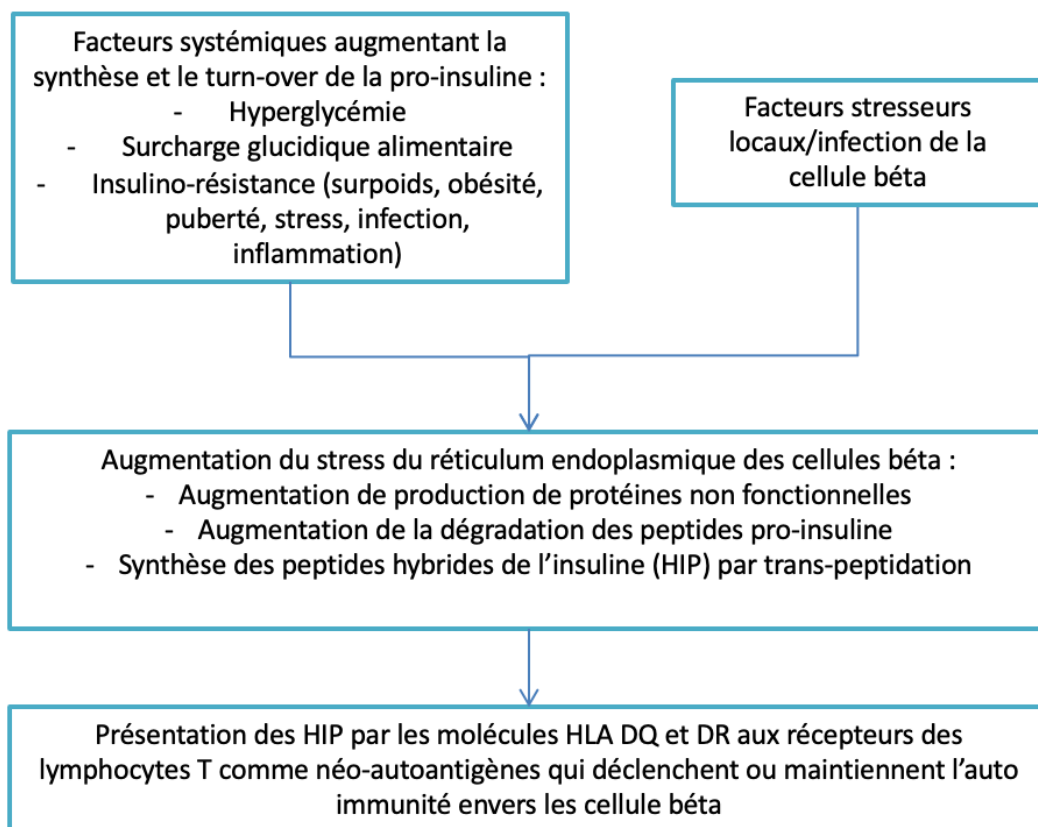


Figure 6: Hypothèse d'action des facteurs environnementaux sur la destruction auto-immune de la cellule bêta.

Source: Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016 Jun 4 ;387(10035) :2340-2348.

I.7. Atteinte pancréatique

I.7.1. Insulite

La biobanque nPOD (Network for Pancreatic Organ Donor with Diabetes) collecte des tissus de donneurs cadavériques avec des preuves sérologiques d'auto-immunité anti-îlot. Celle-ci regroupe donc un sous-ensemble de personnes qui auraient vraisemblablement développé un diabète de type 1 si elles avaient survécu. Cette biobanque permet d'investiguer l'ensemble du pancréas et pas seulement des échantillons biopsiques de personnes décédées. Les analyses du pancréas d'individus ayant récemment développé un diabète de type 1 suggèrent qu'environ 70 % des îlots de Langerhans présentent une absence totale d'insuline (17,18); près de 20 % des îlots de Langerhans contenant de l'insuline sont inflammatoires (présentent une insulite) par opposition à seulement 1 % des îlots de Langerhans déficients en insuline. Par ailleurs, de nombreux pancréas présentent des îlots de Langerhans contenant de l'insuline, sans inflammation, qui paraissent normaux (84).

Le pancréas exocrine semblerait également atteint dans le DT1 avec certaines anomalies histologiques comme la fibrose, l'infiltration graisseuse, l'infiltration lymphocytaire, entraînant une pancréatopathie exocrine avec diminution de l'élastase fécale (85).

I.7.2. Taille du pancréas

Certaines études suggèrent qu'au moment du diagnostic du diabète de type 1, et dans la période précédant l'apparition de la maladie (c'est-à-dire lorsque les auto-anticorps sont présents), les individus affectés ont un pancréas plus petit par rapport aux individus appariés selon l'âge, l'indice de masse corporel (IMC) et l'âge plus l'IMC (86,87).

Le volume du pancréas des enfants avec un DT1 est estimé être 27 à 61% (versus 19 à 50% chez l'adulte) plus petit que le pancréas des contrôles. La corrélation inverse entre la taille du pancréas et la durée d'évolution du diabète est une hypothèse débattue avec des résultats discordants (85).

I.8. Aspects cliniques du DT1

Le diabète de l'enfant et celui survenant chez l'adulte diffèrent par plusieurs aspects.

I.8.1. Enfants

L'âge moyen au diagnostic de DT1 chez l'enfant de moins de 15 ans en France est de 8,2 ans \pm 4 ans (13-25% des cas avant 5 ans), sex ratio homme/femme à 1,1 (étude sur 1299 patients). Dans 56% des cas, le diagnostic est porté devant un syndrome cardinal (syndrome polyuro-polydispique, amaigrissement, hyperphagie). Il est la conséquence de l'hyperglycémie et apparaît en général 2 à 3 semaines avant le diagnostic, mais ce délai est extrêmement variable (88).

Le syndrome polyuro-polydispique (SPUPD) était présent chez 97% des patients.

Dans plus de la moitié des cas, les patients étaient adressés aux urgences par le médecin traitant (54%) ou par la famille elle-même (31%). Dans ce dernier cas, l'acidocétose est le plus souvent fréquente (88).

Une énurésie secondaire peut également être observée par les parents. La polydipsie, compensatrice de la polyurie, ne suffit pas à éviter la déshydratation intra et extra cellulaire puisqu'un amaigrissement est retrouvé dans 59% des cas. L'amaigrissement est secondaire à la déshydratation globale mais également au catabolisme (lipolyse, catabolisme musculaire) mis en place par le corps pour compenser l'insulinopénie (88).

L'acidocétose se définit par un pH inférieur à 7,30, des bicarbonates plasmatiques $<$ 15mmol/L, une glycémie $>$ 200mg/dL et une cétonémie $>$ 3mmol/L (ou cétonurie à 3 croix sur une bandelette urinaire). L'acidocétose était présente au diagnostic dans 43,9% des cas, sévère dans 14,8%, avec coma dans 5,6% des cas. Elle était d'autant plus présente que l'enfant était jeune (54,2% chez les moins de 5 ans, dont la moitié avait moins de 2 ans). Elle apparaît lorsqu'il y a une carence absolue en insuline, après plusieurs semaines de SPUPD passé inaperçu ou mal interprété. Dans les pays avec une forte incidence de DT1 et en cas d'antécédent familiaux de DT1, l'acidocétose est plus rare (88). La prévention est alors un élément clé pour limiter l'incidence de l'acidocétose au diagnostic (89).

Sur le plan respiratoire, une dyspnée de Kussmaul ou tachypnée peuvent être retrouvées, témoignant d'un effort de compensation de l'acidose métabolique par l'organisme.

Par ailleurs, des nausées/vomissements et douleurs abdominales peuvent à tort orienter vers une pathologie digestive mais sont en réalité les témoins de l'acidocétose. La polyurie liée à l'hyperglycémie est constante et doit faire évoquer le diagnostic.

Des troubles de la conscience peuvent également être présents, allant de la fatigabilité inhabituelle au coma (40% et 5% des cas respectivement) (88).



ATTENTION URGENCE

Votre enfant boit et urine plus que d'habitude, il a recommencé à faire pipi au lit.

Consultez un médecin dès aujourd'hui.

Un enfant aussi peut avoir un diabète

FICHE D'AIDE AU DIAGNOSTIC
DIABÈTE DE TYPE 1

Symptômes de l'hyperglycémie

- Énurésie nocturne chez un enfant habituellement "propre".
- Polyurie, polydipsie.
- Fatigue.
- Perte de poids.
- Douleurs abdominales, vomissements (cétose).
- Respiration rapide (acidocétose).

Diagnostic du diabète au cabinet

Glycosurie (+/- cétonurie)
- par bandelette urinaire.

ET/OU Hyperglycémie
- par bandelette sur sang capillaire.

- Quels que soient les symptômes, l'enfant est dirigé **sans attendre** vers les urgences pédiatriques hospitalières les plus proches.
- Aucun autre examen biologique n'est nécessaire.

Critères du diabète*

Glycémie $\geq 1,26$ g/l à jeun
ou ≥ 2 g/l à tout autre moment de la journée

*P. Drouin et al., *Diabetes and Metabolism*, 1999.



Pour en savoir plus, consultez le site
www.ajd-diabete.fr



Pour en savoir plus, consulter le site
www.ajd-diabete.fr



Figure 7 : Campagne de prévention de l'acidocétose.
Source : Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD)

I.8.2. Adultes

La symptomatologie est moins bruyante qu'en pédiatrie et l'acidocétose inaugurale est rare. Dans certains cas, l'aspect clinique, immunologique et génétique sont réunis et il s'agit alors d'un DT1 tardif. Parfois, l'insulinopénie est moins franche. Dans ce cas, la présentation clinique ressemble davantage à celle d'un diabète de type 2. En présence de facteurs d'auto-immunité, on parle alors de DT1 lent ou LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adult*) (1).

I.9. Maladies associées

Dans environ un tiers des cas, le DT1 est associé à d'autres maladies auto-immunes. On parle alors de polyendocrinopathie.

I.9.1. Pathologies thyroïdiennes

La thyroïdite auto-immune est la maladie auto-immune la plus fréquemment associée au DT1. Sa prévalence est 2 à 4 fois plus importante qu'en population générale, sa présentation clinique est davantage celle d'une thyroïdite d'Hashimoto qu'une maladie de Basedow (90).

En effet, la prévalence de la positivité des anticorps thyroïdiens (notamment les anticorps anti-thyropéroxydase ou TPO) dans la population pédiatrique générale varie de 2,9% à 4,6%, alors que chez les enfants et les adolescents atteints de DT1, elle varie de 12,1% à 23,4% (surtout chez les femmes). Ces anticorps ne sont détectés que chez 17-25% des patients au moment du diagnostic du DT1. Dans la majorité des cas, ils se manifestent au cours de l'évolution du diabète, 2 à 3 ans après le diagnostic du DT1 (91).

I.9.2. Maladie cœliaque

La prévalence de la maladie cœliaque (MC) en population générale est entre 1 et 2%. Chez les enfants atteints de DT1, la prévalence de la MC est variable selon les pays : 4,8% au Brésil, 6,8% en Italie et plus de 9% en Arabie Saoudite et en Suède. Par ailleurs, les enfants diabétiques de sexe masculin semblent plus souvent atteints par la MC que les filles, alors que la MC seule affecte davantage le sexe féminin (92).

I.9.3. Autres pathologies associées

Une proportion significative de patients présente également d'autres auto-anticorps spécifiques d'organes, avec ou sans expression clinique.

La maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne d'origine périphérique) affecte environ 1 personne sur 10 000 en population générale, alors que les anticorps anti 21 hydroxylase sont présents chez environ 1 à 2% des patients avec un DT1 et que la maladie s'exprime chez moins de 0,05% de ces patients (93). Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant le suivi des patients atteints de DT1 et d'une éventuelle auto-immunité surrénalienne (91).

La prévalence de la gastrite auto-immune (présence d'anticorps anti-cellule pariétale gastrique) est également plus importante chez les patients présentant un DT1 qu'en population générale (notamment en cas d'anticorps anti-GAD positifs). Elle se traduit cliniquement par une diminution de sécrétion de l'acide chlorhydrique, de facteur intrinsèque et une augmentation de la gastrine entraînant une anémie mixte (mauvaise absorption du fer et carence en vitamine B12). La fibroscopie met en évidence une atrophie de la muqueuse stomacale. Chez les patients adultes atteints de DT1, la prévalence des anticorps spécifiques est de 3 à 30 %, tandis que chez les enfants et les adolescents atteints de DT1, il est de 5,3 à 7,5 %. Cette prévalence est plus faible en population générale : 0,3 à 1,98% chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 15 ans et 2,5% chez les adultes trentenaire (91).

En présence de certaines pathologies auto-immunes, le DT1 fait alors partie de syndrome plus vaste appelé syndrome de polyendocrinopathie auto-immune (APS).

L'APS de type I se définit par l'association d'au moins 2 maladies auto-immunes parmi les suivantes : candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénalienne et/ou hypoparathyroïdie. Cet APS est dû à une mutation du gène AIRE (*Auto Immune Regulator Gene*). Environ 20% des patients présentant ce syndrome développe un DT1 (1,91,93).

L'APS II est le plus courant. L'insuffisance surrénalienne est constante, le DT1 est présent dans 60% des cas et les atteintes thyroïdiennes sont fréquentes (Basedow ou Hashimoto). L'origine est polygénique (91).

L'APS III associe obligatoirement une thyroïdite auto-immune avec un DT1, plus rarement une maladie cœliaque, un déficit en hormone de croissance, un psoriasis. La présentation clinique est très proche d'APS II, sans insuffisance surrénalienne (91).

I.10. Diagnostiquer un DT1

I.10.1. Affirmer le diabète sur le plan biologique

Le DT1 de l'enfant apparaît le plus souvent sur un mode aigu et la glycémie est alors bien supérieure au seuil de 200 mg/dL.

La glycémie à jeun ou l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) sont donc inutiles et peu utilisées.

Pour rappel, les critères de diagnostic de diabète sont (94):

- Glycémie à jeun >126mg/dL (7mmol/L)
- Glycémie > 200mg/dL (11mmol/L) à n'importe quel moment de la journée, associée aux signes cliniques
- HGPO : glycémie > 200mg/dL à T120minutes

I.10.2. Diabète auto-immun

La recherche d'anticorps dirigés contre les antigènes de la cellule bêta doit absolument être effectuée.

Les anticorps identifiables sont ceux déjà cités plus haut, à savoir : anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8 et anti-insuline.

L'absence d'anticorps doit faire questionner le caractère auto-immun du diabète.

En l'absence d'auto-anticorps, on peut considérer le diabète comme auto-immun s'il existe :

- Des antécédents familiaux de DT1 (sujets jeunes, traités par insuline)
- Des anticorps thyroïdiens (anti-TPO, anti-thyroglobuline), anti-surrénaux (en immunofluorescence ou anti 21 hydroxylase) ou anti-transglutaminases
- Un typage HLA connu comme ayant une forte association avec le DT1

I.11. Insulinothérapie

I.11.1. Historique

En 1921, sous la direction du Dr John Macleod, les docteurs Frederick Banting et Charles Best isolent une substance prélevée sur des pancréas de chien qui, injectée à un chien diabétique, supprime tous les symptômes cardinaux de la maladie. James Collip utilise des pancréas de bœufs et travaille à affiner sa technique d'extraction de la substance active à l'aide l'alcool à différentes concentrations. La substance extraite des îlots est appelée insuline.

Le 11 janvier 1922 a lieu la première injection d'insuline à l'Homme. Les premières injections d'extraits pancréatiques sauvent Leonard Thompson, garçon de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma.

Macleod et Banting reçoivent le prix Nobel de médecine le 25 octobre 1923 et le partagent avec Best et Collip (95). La même année débute la production industrielle de l'insuline extraite de pancréas de bœuf et de porc.

En 1935, Hagedorn et Fisher mettent au point de l'insuline Protamine Zinc, première insuline d'action lente.

En 1950 a lieu la commercialisation de la Neutral Protamine Hagedorn (NPH), insuline d'action intermédiaire.

Le laboratoire Lilly produit de l'insuline par génie génétique (clonage du gène humain de l'insuline) en 1978 et celle-ci sera commercialisée quatre ans après, en 1982.

En 1986, Les laboratoires Novo choisissent la levure *Saccharomyces cerevisiae* pour exprimer le gène humain de l'insuline et obtenir l'hormone industriellement.

Il faudra attendre la fin du XXème siècle pour voir apparaître en France des nouvelles insulines dont la structure a été modifiée pour changer leur rapidité d'action : les analogues rapides (1997) et les analogues lents (2003).

Et, depuis peu, deux nouvelles insulines "ultra rapides" sont disponibles : Fiasp® (Novo) et Lyumjev® (Lilly) (95).

I.11.2. Types d'insuline

Le traitement par insuline a plusieurs objectifs :

- Obtenir un contrôle glycémique optimal afin de limiter les complications micro et macro vasculaires à long terme, tout en évitant les hypoglycémies
- Permettre un développement staturo-pondéral et cognitif satisfaisant avec une bonne insertion scolaire et sociale
- Maintenir une qualité de vie acceptable par l'enfant et sa famille (indispensable pour une observance thérapeutique à long terme)

Il existe plusieurs types d'insuline :

- Les insulines d'action rapides voire ultra-rapides
- Les insulines intermédiaires
- Les insulines lentes

I.11.2.1. Insulines rapides

Il existe trois analogues d'insuline d'action rapide :

- L'insuline aspart (NovoRapid®)
- L'insuline lispro (Humalog®)
- L'insuline glulisine (Apidra®)

Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont très proches notamment en termes de délai d'action (10 à 20 min pour NovoRapid® et Apidra®, 15 min pour Humalog®) et de durée d'action (environ 4h).

Dans une méta-analyse visant à évaluer les effets des analogues de l'insuline à action rapide par rapport à l'insuline humaine ordinaire chez les adultes atteints de diabète de type 1, il n'a pas été mis en évidence de différence statistique significative entre les groupes avec une baisse d'HbA1c de -0,15% lors du suivi, et un nombre d'hypoglycémie moins important dans le groupe analogue (OR 0,89 ; IC 0,71-1,12) (96).

Depuis début 2018, l'insuline FIASP® (*Fast Insuline Aspart*) peut être utilisée chez l'adulte. Il s'agit d'insuline Aspart modifiée avec ajout de deux excipients permettant une augmentation de la résorption tissulaire. Le pic d'action se produit 5 à 8 min plus tôt qu'avec l'analogue

Aspart et la durée d'action est également raccourcie (5 à 30 min), ce qui se rapproche le plus de la physiologie d'action de l'insuline chez une personne non diabétique.

Chez l'enfant, l'essai clinique ONSET 7 a mis en évidence la non-infériorité de la FIASP[®] versus insuline Aspart chez des enfants traités par schéma multi-injections (*Multiple Daily Injection* ou MDI) avec de la Dégludec (insuline lente). L'HbA1c était moindre de 0,17% en moyenne chez les patients traités avec la FIASP[®], il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes d'hypoglycémie, le pic glycémique post-prandial était moins important dans le groupe FIASP[®]. Il était noté davantage d'hypoglycémie nocturne sévère dans le groupe FIASP[®] administrée en post-prandial que dans le groupe Aspart administrée en pré-prandiale (RR 1,5 ; IC 1,09-2,08) (97).

L'autre analogue ultra-rapide, Lyumjev[®], s'est avéré efficace chez l'adulte dans l'essai PRONTO-PUMP 2, offrant un meilleur contrôle du pic glycémique post prandial et une durée d'hypoglycémie plus courte, mais avec des réactions au site de perfusion plus fréquentes par rapport à Lispro lorsqu'il était administré par pompe. Il n'existe pas à l'heure actuelle de donnée en population pédiatrique pour cette analogue ultra-rapide (essai PRONTO-PEDS en cours sur enfants présentant un DT1 pour comparer Lispro et Lyumjev[®]) (98).

I.11.2.2. Analogues d'insuline d'action intermédiaire et lente

Il existe 2 analogues (glargine et détémir) et une insuline humaine biogénétique isophane (protaminée).

L'insuline protaminée est de l'insuline humaine mélangée à la protamine qui permet une résorption plus lente de l'insuline en sous-cutanée et donc une action prolongée. Cependant, il existe une forte variabilité inter et intra-individuelle du fait d'une activité différente de la protaminase d'un individu à l'autre. Sa durée moyenne d'action est 12h (99).

La glargine (Lantus[®], Abasaglar[®], Toujéo[®]) est une insuline humaine comprenant deux acides aminés supplémentaires lui conférant une particularité la rendant soluble à pH 4 (dans la solution injectable) et peu soluble à pH neutre (dans le tissu sous cutané). Une fois injectée, la solution est neutralisée et l'insuline est libérée de façon continue sous forme de microprécipités d'insuline. Elle agit dès la première heure d'injection, sans pic, et pour une durée de 24 à 36h (99).

L'insuline détémir est une insuline humaine modifiée pour laquelle le retrait du dernier acide aminé de la chaîne bêta est remplacé par l'ajout d'une chaîne d'acide gras rendant la résorption sous-cutanée plus lente et rendant possible la liaison avec l'albumine systémique. A faible dose (0,2 à 0,3 UI/kg), il n'y pas de pic d'insulinémie mais au-delà de 0,4UI/kg, la détémir à un pic d'action entre 6 et 8h. Sa durée d'action est 14h.

Il existe également un analogue ultra-lent dégludec (Tresiba[®]) dont la durée d'action est 48h. Dans les études pédiatriques, l'insuline dégludec (en comparaison avec la détémir) n'entraînait pas plus d'hypoglycémie (y compris nocturne), améliorait l'HbA1c de -0,15% (p<0,05) et causait moins d'épisodes d'hyperglycémies avec acidose (OR 0,41 ; p<0,05) (100).

I.12. Modalités d'administration de l'insuline

La perfusion intraveineuse continue d'insuline est indiquée uniquement lors de situations exceptionnelles (acidocétose, intolérance alimentaire majeure ...).

Dans la vie courante, l'insuline est administrée par stylo selon un schéma de multi-injections ou par pompe à insuline externe.

I.12.1. Injections au stylo

Les stylos d'insuline sont de deux types : jetable ou rechargeable avec des cartouches pré-remplies. Ceux-ci permettent l'administration des différents types d'insuline en sous-cutanée selon un schéma multi-injections.

I.12.2. Pompe à insuline externe

La thérapie par pompe à insuline est actuellement le meilleur moyen d'imiter le profil physiologique de l'insuline. L'insuline est délivrée par voie sous-cutanée à un débit basal préprogrammé et des bolus sont ajoutés pour contrebalancer l'apport en glucides au moment des repas ou pour corriger les hyperglycémies.

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, les pompes ont permis un meilleur contrôle métabolique à long terme et ont réduit le risque d'hypoglycémie sévère (par rapport au stylo en MDI) surtout lorsqu'elles sont utilisées dès le diagnostic (101).

La thérapie par pompe à insuline est associée à un meilleur contrôle glycémique et à un meilleur effet sur la croissance des enfants, dans une méta-analyse regroupant 14 études. Il n'y aurait pas plus de risque de complications à long terme chez les patients traités par pompe versus MDI (102). Une autre méta-analyse de 8 essais cliniques randomisés chez l'enfant retrouvait une réduction de l'HbA1c chez les patients traités par pompe (103). Par ailleurs, l'équilibre métabolique et la qualité de vie sont meilleurs chez les enfants traités par pompe par rapport au MDI (104).

Les indications à un traitement par pompe, quel que soit l'âge, sont les suivantes (recommandations de la Société Francophone du Diabète ou SFD, 2009) (105):

- HbA1c élevée (>7,5%) malgré un traitement intensifié par multi-injections
- Hypoglycémies répétées (sévère ou modérées mais récurrentes)
- Variabilité glycémique importante
- Phénomène de l'aube
- Contraintes socio-professionnelles non compatibles avec les multi-injections
- Allergie à l'insuline

Il existe quelques indications spécifiques à la pédiatrie (consensus de 2007 de l'*European Society of Pediatric Endocrinology* ou ESPE)(106) :

- Instabilité glycémique du très jeune enfant, quelle que soit l'HbA1c
- Douleur et/ou phobie des injections
- Équilibre métabolique satisfaisant mais traitement altérant la qualité de vie
- Diabète néonatal ou très précoce
- Adolescente enceinte, si possible avant la conception
- Adolescent avec troubles du comportement alimentaire

- Cétonémies fréquentes
- Athlète en compétition

I.13. Schémas thérapeutiques

Deux schémas sont principalement utilisés en pédiatrie :

- Schéma intensifié avec administration d'insuline avant chaque prise alimentaire, associée à l'administration d'insuline basale une fois par jour. C'est le schéma « basal-bolus ».
- L'autre schéma est beaucoup moins utilisé, il s'agit d'un schéma en deux temps avec injection d'analogues rapides et d'un analogue semi-lent.

Le second schéma est de plus en plus abandonné au profit du schéma basal-bolus du fait d'un meilleur équilibre métabolique et de moindres complications à long terme avec le schéma « basal-bolus » (107,108).

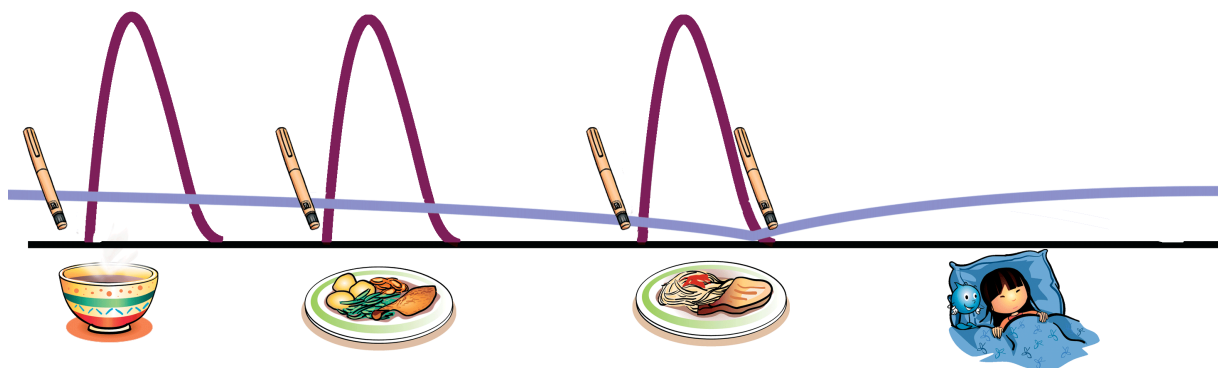


Figure 8 : Schéma basal-bolus

Source : AJD

Le schéma intensifié ou « basal-bolus » est réalisable avec des stylos d'insuline mais également avec une pompe en réglant un ou plusieurs débits basaux, et en réalisant les bolus avant les prises alimentaires.

Le système de boucle fermée hybride (*hybrid closed loop*) est une solution de délivrance automatisée d'insuline. Elle nécessite un capteur de mesure continue du glucose couplé à une pompe à insuline. Elle permet l'automatisation et la personnalisation du traitement du diabète de type 1 grâce à un algorithme qui détermine les besoins en insuline de l'utilisateur en temps réel. En cas de prédiction d'une hypoglycémie, elle diminue, voire suspend automatiquement l'administration de l'insuline. En cas de prédiction d'une augmentation de la glycémie, elle peut augmenter l'administration de l'insuline basale et si nécessaire délivrer des bolus de correction automatique pour ramener la glycémie à une valeur cible prédéfinie.

I.14. Monitoring continu du glucose

L'auto-surveillance glycémique (ASG) est un outil essentiel dans la prise en charge du diabète de l'enfant et de l'adolescent pour suivre le niveau glycémique de façon instantanée à différents moments de la journée. Elle permet de détecter les hypoglycémies et de surveiller leur correction, de faciliter la gestion de l'hyperglycémie (adaptation de la dose d'insuline, rattrapage), d'évaluer les réponses glycémiques à l'insuline, à l'alimentation ou à l'exercice physique.

I.14.1. Définition

Cette ASG peut être faite de plusieurs manières : soit par réalisation de glycémies capillaires pluriquotidiennes, soit par mesure continue du glucose interstitiel (CGM pour *continuous glucose monitoring* ou FGM pour *flash glucose monitoring*). L'utilisation de CGM ou FGM est possible, avec ou sans pompe à insuline associée, et permet une vision en temps réel de l'évolution glycémique. Le FGM nécessite de scanner (avec un téléphone portable ou un lecteur adapté) le capteur de glucose interstitiel pour connaître la glycémie, c'est ce qu'on appelle le flash monitoring (exemple : Free Style Libre®), d'autres en revanche mesurent en temps réel la glycémie et celle-ci est affichée en permanence sur la pompe à insuline (exemples de CGM : ENLITE®, DEXCOM G6®) ou sur un autre récepteur (smartphone, lecteur indépendant).

La mesure en continu présente un bénéfice supérieur au flash monitoring en ce qui concerne la réduction des hypoglycémies, notamment pendant l'exercice physique, et la diminution de l'HbA1c chez l'adulte (109,110).

Chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de diabète de type 1, la surveillance continue du glucose par rapport à la surveillance standard de la glycémie capillaire a entraîné une amélioration du contrôle glycémique sur 26 semaines (HbA1c -0,37%) (111).

Une méta analyse récente (2020) regroupant 15 essais randomisés contrôlés a évalué l'évolution de l'équilibre métabolique de patients adultes avec un CGM. L'utilisation de CGM permettait de diminuer les hypo/hyperglycémies entraînant ainsi une amélioration significative de l'HbA1c (112). Effet également retrouvé dans une méta analyse plus ancienne, incluant des essais en population pédiatrique (113).

I.14.2. Données mesurées

L'utilisation de CGM ou FGM va permettre l'analyse de plusieurs données qui ne sont pas disponibles pour les patients effectuant uniquement des ASG par glycémies capillaires. (Tableau 2)

Tableau 2: Principales mesures et calculs utiles pour l'utilisation des CGM ou FGM

1. Glucose moyen	Exprimé en mg/dL
2. Pourcentage du temps dans les plages hypoglycémiques : - Cliniquement significatif/très bas - Alerte basse	< 54mg/dL < 70mg/dL
3. Pourcentage du temps dans la cible	70-180mg/dL
4. Pourcentage du temps dans les plages hyperglycémiques : - Alerte élevée - Cliniquement significatif/très élevé	> 180mg/dL > 250mg/dL
5. Variabilité glycémique : - Primaire - Stable - Instable	CV (coefficient de variation) CV < 36% CV ≥ 36%
6. Glucose management indicator (GMI) ou HbA1c estimée	Estimation de l'HbA1c grâce aux mesures de glucose (%)



I.15. Évaluation de l'équilibre métabolique

I.15.1. Hémoglobine glyquée

Bien que la découverte de l'insuline, et son utilisation pour traiter le diabète chez l'Homme, date du début du XXème siècle, l'apparition de complications en lien avec le diabète s'est avérée être un nouveau défi. En effet, si les patients ne décèdent plus d'acidocétose grâce à l'insulinothérapie, les complications vasculaires sont responsables d'une morbi-mortalité très importante. Il fallait donc trouver un moyen d'évaluer la qualité de la prise en charge du diabète afin d'éviter ces complications.

En 1976, l'équipe de Ronald J.Koenig met en évidence que l'HbA1c reflète la moyenne glycémique des semaines précédentes et que l'intervention médicale permet une baisse significative de celle-ci. Ainsi l'HbA1c est un moyen utile dans la surveillance de l'équilibre métabolique des patients diabétiques (114).

La richesse des données fournies par la surveillance continue du glucose a conduit les médecins à regarder " au-delà de l'HbA1c " pour évaluer le contrôle glycémique à court terme dans la pratique clinique ainsi que dans les études de recherche. L'utilisation de données centrées davantage sur le glucose n'abandonne pas l'HbA1c comme reflet du contrôle glycémique à long terme et reconnaît sa relation bien documentée avec les complications micro et macro-vasculaires. Cependant, l'HbA1c présente de nombreuses limites. Sa relation avec la glycémie moyenne est variable d'un patient à l'autre ; la précision de sa mesure est affectée par l'ethnicité, les hémoglobinopathies, l'anémie, la durée de vie des globules rouges et la grossesse par exemple (115,116).

I.15.2. Apport des CGM et FGM : le temps dans la cible

L'utilisation des CGM/FGM a permis l'avènement de nouveaux outils de surveillance de l'équilibre métabolique.

Lors d'une récente conférence de consensus internationale, il a été proposé que le pourcentage de temps dans la cible ou « time in range » (TIR = % de glycémies entre 70-180 mg/dL), le temps au-dessus de la cible ou « time above range » (TAR = % de glycémies >180 et >250 mg/dL) et le temps au-dessous de la cible ou « time below range » (TBR = % de glycémies <70 et <54 mg/dL) figurent parmi les principaux paramètres dérivés du CGM/FGM pour décrire le contrôle glycémique à court terme (117).

En utilisant les données de diverses études, qui ont rapporté à la fois le TIR et l'HbA1c dans différentes populations de patients utilisant des CGM, il a été montré qu'il existait une relation entre le TIR et l'HbA1c. Une augmentation du TIR de 10% diminue l'HbA1c de 0,8% (118). En population pédiatrique (étude multicentrique suédoise), le TIR et l'HbA1c sont également corrélés mais de façon non linéaire (Figure 9) (119).

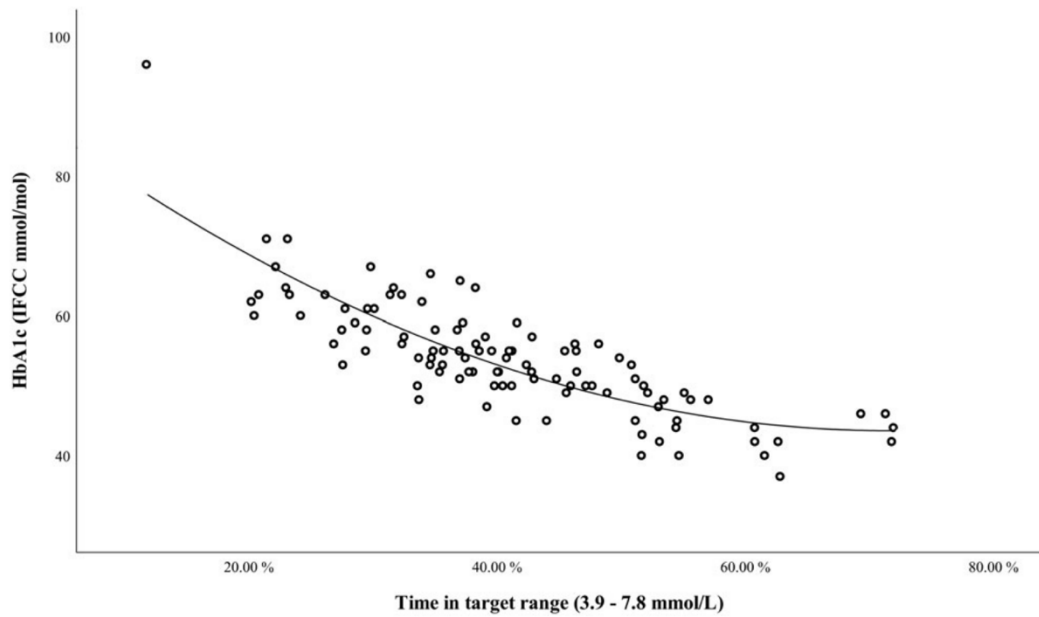


Figure 9: Temps dans la cible et taux d'HbA1c. Le temps passé dans la zone cible a été mesuré par une surveillance continue du glucose pendant 60 jours avant la mesure de l'HbA1c.

Source: Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, Särnblad S. Translating glycosylated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study. *Pediatr Diabetes*. 2019 ;20(3) :339-344.

I.15.3. Objectifs

L'ISPAD (*International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes*) recommande une HbA1c <7% pour tous les enfants recevant des soins complets (y compris un support d'éducation thérapeutique) et <7,5% en cas d'hypoglycémie sévère ou non perçue, d'inaccessibilité aux analogues rapides de l'insuline, aux pompes ou aux CGM (120).

Une conférence de consensus internationale a émis des recommandations en 2019 sur les objectifs de temps dans la cible chez les patients ayant un diabète (adulte, enfants, diabète de type 1 ou 2, diabète gestationnel). Les objectifs pour le patient DT1 ou DT2 sont énoncés dans le schéma suivant (Figure 10) (121).

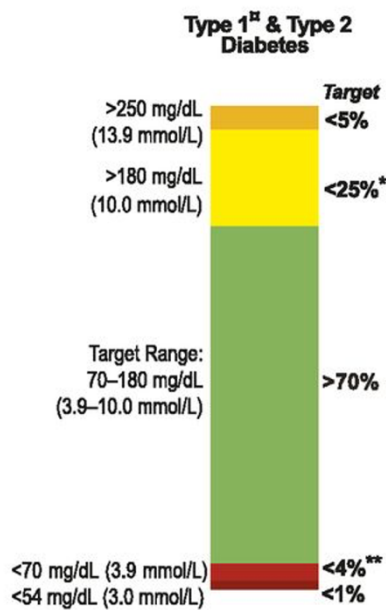


Figure 10 : Objectifs de valeurs glycémiques pour les patients DT1 ou DT2 porteur d'un CGM.

Source : Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 ;42(8) :1593-1603.

Ces objectifs sont différents pour les patients de moins de 25 ans avec un objectif de :

- TIR >60%
- TAR < 40%
- TBR < 5%

Si l'HbA1c fait l'objet de recommandations d'objectifs et de seuil d'intervention thérapeutique consensuel au niveau international, tel n'est pas encore le cas pour le TIR. Néanmoins, le groupe de travail de la SFD recommande d'intégrer ces indicateurs dans la catégorisation des patients, en particulier ceux atteints de DT1, et dans l'évaluation de l'impact des thérapeutiques. Cela est particulièrement nécessaire pour le suivi des patients présentant une variabilité glycémique extrême (diabète instable). Ainsi, un coefficient de variation (CV) $\geq 36\%$ serait l'indicateur d'une instabilité glycémique. Pour ce qui est du TIR, le groupe de travail estime qu'un objectif de 60 % du temps dans la cible 70-180 mg/dL avec moins de 10 % de temps sous 70 mg/dL est souhaitable. En pratique, l'HbA1c est le gold standard pour évaluer l'équilibre métabolique en pédiatrie mais l'analyse des CGM/FGM et notamment du temps dans la cible permettent d'apporter des éléments supplémentaires et peuvent être un outil pédagogique pour le patient (122).

I.16. COVID-19 et confinement

L'équilibre métabolique des patients DT1 peut être affecté par beaucoup de facteurs (stress, activité physique, puberté, infection ...). Il semblait donc légitime de penser que l'apparition d'une pandémie mondiale de COVID-19, entraînant une modification drastique de notre mode de vie, pouvait impacter le contrôle glycémique des patients DT1. Deux aspects sont à différencier. D'un côté, l'infection en elle-même qui peut être source de déséquilibre ponctuel chez les patients diabétiques. D'un autre côté, la modification prolongée de l'hygiène et du

mode de vie qui seraient susceptibles d'avoir des conséquences à plus long terme. En effet, insuline, alimentation et activité physique sont indissociables dans la prise en charge de ces patients.

Afin de contrôler cette pandémie, le gouvernement avait mis en place plusieurs mesures : gestes barrières, port du masque obligatoire, limitation de déplacements et, finalement, le confinement. Initialement partiel, puis total, il a entraîné une fermeture des établissements scolaires et, par conséquent, une rupture du lien social pour beaucoup d'enfants, diabétiques ou non. Dans cette situation inédite, les enfants étaient donc contraints de rester à domicile pour suivre des cours en ligne, avec l'interdiction de sortir (sauf exception).

Parallèlement, les hôpitaux ont été rapidement surchargés et les patients étaient invités à consulter davantage leur médecin traitant ou à faire appel à la médecine de ville plutôt qu'au circuit hospitalier en cas de problème de santé. L'ensemble de ces changements, dans un climat d'incertitude et de peur, a impacté sur la santé des populations avec un moindre recours aux soins (123–125).

Grâce aux progrès techniques, un certain nombre de patients a pu bénéficier d'un suivi en télémédecine lors du confinement ce qui a permis de maintenir le lien médical, faute de consultation en présentielle (126).

Concernant le diabète, plusieurs études ont rapporté une augmentation du nombre de découverte de DT1 en acidocétose durant le confinement, avec des tableaux plus sévères qu'habituellement, supposant que les familles (du fait de la pandémie et de la nécessaire réorganisation des soins) n'avaient pas consulté dès l'apparition des symptômes (39,40,127–133).

Les décompensations aiguës (acidocétose inaugurale) étaient donc prises en charge plus tardivement que d'ordinaire et il paraît alors légitime de se demander si la pandémie a altéré la gestion des maladies chroniques et notamment des enfants diabétiques connus.

L'effet de la COVID-19 sur l'incidence annuelle du DT1 est différente, inégale selon les pays avec une tendance globale à l'augmentation du nombre de nouveaux cas (en comparaison aux années précédentes) (37–44).

De nombreuses études, issues de pays différents, ont essayé d'évaluer dans quelle mesure le confinement lié à la COVID-19 avait pu impacter sur l'équilibre métabolique des patients diabétiques. Les résultats ne sont pas tous concordants mais l'ensemble est en faveur d'une absence d'aggravation du contrôle glycémique pendant le confinement, voire une amélioration selon certains auteurs. Le pays le plus représenté parmi ces études est l'Italie. Il existe très peu d'études françaises.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des études concernant les patients pédiatriques DT1 (Tableau 3).

Tableau 3 : Études évaluant l'impact du confinement sur l'équilibre métabolique des patients pédiatriques avec un DT1.

Auteur principal Pays Période concernée	Population	Méthode	Hba1c ou GMI	TIR, TAR, TBR	Commentaires
Predieri (134) Italie Deux périodes 11/2019 à 05/2020	62 enfants et adolescents DT1	Données des CGM 3 mois avant fermeture des écoles et 3 mois pendant le confinement suivi en télémédecine	Pas de modification du GMI (p=0,069)	↓ TAR (p=0,048) ↓ TBR (p=0,001) ↑ TIR (p=0,008)	
Verma (135) Inde Deux périodes : Avant le 25/03/2020, 25/03/20 au 31/05/20	52 patients enfants et adultes DT1	Questionnaire à J15 du début du confinement : hypo/hyperglycémie, acidocétose, oubli insuline, alimentation, activités physiques, hospitalisation, Comparaison HbA1c avant et après confinement	↑ HbA1C (p<0,05)		Aggravation de l'équilibre métabolique pendant confinement (hyperglycémie, oubli insuline, alimentation déséquilibrée)
Tornese (136) Italie 3 périodes : 10/02 au 23/02/20 24/02 au 08/03/20 09/03 au 22/03/20	13 enfants Pompe en boucle fermée DT1	Données des CGM au début de la pandémie, au moment des restrictions de déplacement et pendant le confinement		↑ TIR en période 3 versus période 2 (p=0,043) Pas de différence pour TBR et TAR	
Shah (137) Inde Deux périodes : 12/2019 à 03/2020 06/2020 à 07/2020	77 enfants et adultes (7-20 ans) DT1	Données issues de consultation avant et après confinement	↓ HBA1C (p<0,05)		↑ Poids sans modification IMC (croissance) Amélioration HbA1C dans les familles à faible niveau socio-économique, pas de différence dans les familles plus aisées. Mieux si parents à domicile (p<0,05) versus ceux ayant continué à travailler (p<0,01)
Di Dalmazi (138) Italie 2 périodes : 20 jours avant et après le 11/03/2020	130 patients DT1 30 enfants, 24 adolescents, 76 adultes	Données des CGM 20 jours avant et 20 jours après le début du confinement		Chez l'enfant : ↓TBR (p=0,029) Adultes : ↑ TIR (p<0 ,001) Adolescent. : pas de changement	
Nwosu (139) USA 2 périodes	110 enfants DT1	Données de consultation 1 à 4 mois avant confinement puis 1 à 4 mois après confinement	Pas de différence sur HbA1c (p=0,13)		



Wu (140) Chine 3 périodes: 01/11 au 31/12/19 25/01 au 29/02/20 01/06 au 30/07/20	43 enfants DT1	Données des CGM avant, pendant et après confinement		↓TBR pendant le confinement mais ascension après (p=0,04) Pas de changement pour TIR (p=0,08) et TBR (p=0,404)	
Cheng (141) Chine 06/2020 à 12/2020	123 adolescents 93 DT1, 30 DT2	Questionnaire sur habitudes de vie et HbA1c 3 mois avant et 3 mois après le confinement	Pas de changement pour HbA1c des DT1 (p=0,051)		Prise de poids en cas de DT1 (p<0,01), pas de changement pour DT2
Minuto (142) Italie Deux périodes : 10/02 au 23/02/20 17/04 au 30/04/20	202 patients dont 155 enfants DT1	Données des CGM avant et pendant le confinement et évaluation activité sportive		↑ TIR pendant le confinement (p<0,0001), surtout chez les plus de 14 ans (p<0,001)	↑ TIR si maintien d'une activité physique soutenue pendant le confinement (p<0,0001)
Christoforidis (143) Grèce 2 périodes : 3 semaines avant et après le 10/03/2020	34 enfants DT1	Données des CGM avant et après le 10/03/2020		Pas de différence pour TIR, TAR, TBR (p= 0,430 ; p=0,340 ; p=0,079)	
Brener (144) Israël Deux périodes : 23/02 au 07/03/20 25/03 au 07/04/20	102 enfants DT1	Données des CGM sur deux périodes de deux semaines, avant et pendant confinement		Pas de différence pour le TIR, TAR, TBR (p=0,381 ; p=0,153 ; p=0,066)	
Lazzeroni (145) Italie Deux périodes : 01/12/19 au 28/02/20 01/06 au 31/08/20	139 patients : Enfants et adultes DT1	Consultation avec dosage HbA1c avant et après confinement	↓ HbA1c après confinement (p=0,002)		Amélioration HbA1c chez patients ayant un mauvais contrôle de leur maladie avant le confinement (p<0,001) Moins d'activités physique en post confinement (p<0,001)
Lombardo (146) Italie 3 périodes : 10/12/2019 au 08/03/2020 09/03 au 06/06/20 07/06 au 04/09/20	85 enfants DT1	Données des CGM sur 3 périodes de 90 jours (avant, pendant et après confinement)	↓ GMI en post confinement (p=0,015)	↑ TIR, ↓ TAR pendant et après confinement (p<0,001) ↑ TBR en post confinement (p=0,04)	Pas de différence d'IMC en Z-score avant et après confinement (p=0,597)

Cusinato (147) Italie 2 périodes : 30/03 au 12/04/19 30/03 au 12/04/20	117 adolescents DT1	Données des CGM pendant le confinement et à la même période en 2019, évaluation de l'anxiété (score)	↓GMI (p=0,001)	↑ TIR ↓ TAR (p<0,001) ↓ TBR (p=0,002)	Un score élevé d'anxiété était associé à un TIR moins élevé (p=0,028)
Cognigni (148) Italie 06/12/19 au 08/03/20 04/05/20 au 05/08/20	50 enfants DT1	Données issues du dossier médical sur deux périodes avant et après confinement	↓ HbA1C (p=0,04)		Pas de différence pour IMC en Z-score (p=0,81)
Al Agha (149) Arabie Saoudite Deux périodes : Avril et juin 2020	150 enfants DT1	Évaluation : alimentation, activité physique, humeur, équilibre métabolique avant (dans les 3 mois) et pendant confinement	Pas de différence HbA1c (p=0,765)		↑ Poids (p<0,001) ↑ IMC (Z-score) (p<0,001), pendant le confinement.
Salabelle (150) France 4 périodes d'un mois : avant, pendant (deux mois différents) et après confinement	77 Patients DT1 13-25 ans	Données des CGM 1 mois avant, le premier mois, le deuxième mois et un mois après le confinement	↓GMI (p<0,001)	↑ TIR à partir du début du confinement (p<0,01) ↓TAR Pas de diminution du TBR	
Duarte (151) Portugal Deux périodes 01/2020 à 02/2020 06/2020 à 08/2020	100 enfants DT1 2-18 ans	Poids, taille, IMC, HbA1c issus des dossiers médicaux avant et après confinement	↑ HbA1c dans le groupe 10-13 ans (p=0,03)		↑ IMC (Z-score) (p=0,009)
Hakonen (152) Finlande Deux périodes : 01/11/19 au 20/03/20 21/03/20 au 20/05/20	245 Patients DT1	Données des CGM Deux périodes : avant et pendant confinement		TIR identique avant et pendant confinement (p=0,56)	↑ TIR pour les patients avec pompe (p=0,01)
Rachmiel (153) Israël Deux périodes de 2 semaines : avant et pendant le confinement (15/03 au 12/04/20)	195 patients DT1 <25 ans	Données des CGM avant et pendant confinement Téléconsultation pendant confinement		↑ TIR après la téléconsultation, pour les patients y ayant eu accès (p<0,001)	

Tinti (154) Italie 2 périodes : Avant et pendant confinement	66 patients DT1 0-18 ans	Données des CGM avant et pendant confinement	GMI idem (p=0,05)	A partir du confinement : ↑ TIR (p=0,001) ↓ TAR (p=0,004) TBR idem (p=0,18)	Pas de différence TIR, TAR, TBR pour les 40 patients ayant eu des téléconsultations
Marigliano (155) Italie 2 consultations : 1 avant et 1 après confinement	233 patients DT1 2-18 ans	Données de consultations, HbA1c et données des CGM avant et après confinement	Après confinement : ↓ HbA1c (p<0,001) ↓ GMI (p<0,001)	Après confinement : ↑ TIR (p<0,001) ↓ TAR (p<0,001) TBR idem (p=0,77)	
Elhenawy (156) Egypte 2 périodes	115 patients DT1 0-18 ans	Questionnaire en ligne évaluant : poids/taille, durée évolution du diabète. Hygiène de vie, besoin en insuline, hypo/hyperglycémie et HbA1c avant et après confinement.	↑ HbA1c pour les 5-18 ans en post confinement		Pas de différence pour nombre d'hypo/hyperglycémie.
Avari (157) Angleterre 4 périodes de 28 jours : avant, pendant après et 1 mois après le confinement	145 patients DT1 24 enfants et 121 adultes	Données des CGM ou FGM sur 4 périodes		Enfants : Pas de différence TIR, TAR, TBR entre les 4 périodes (p=0,08 ; p=0,24 ; p=0,18 ; p=0,05)	Adultes : ↑ TIR et ↓ TAR entre avant et pendant/après/1 mois après (p<0,001) Pas de différence pour TBR ↓ GMI entre avant et pendant/après/1 mois après (p<0,004)
Conejero (158) Espagne 2 périodes : Avant et pendant confinement	80 patients DT1	Données des CGM avant et pendant confinement	GMI idem	Pendant confinement : ↑ TIR (p=0,011) ↓ TAR (p=0,038) ↓ TBR (p<0,001)	
Hammersen (159) Allemagne 4 périodes : 01/01/20-14/03/20 15/03/20-14/04/20 15/04/20-14/05/20 15/05/20-30/06/20	19 729 patients DT1 Enfants	Comparaison des données des CGM et HbA1c de 2019 et de 2020 à 4 périodes identiques	↑ GMI et ↑ HbA1c en 2020 (p<0,001)	Pour ceux avec CGM : ↑ TIR en 2020 (p<0,001) à partir du confinement	↑ IMC (Z-score) (p<0,001) en 2020

<p>Turan (160) Espagne 2 consultations : 1^{ère} dans les 30 jours avant le 03/04/20 2^{ème} dans les 15 jours après le 01/06/20</p>	<p>100 patients DT1 Enfants</p>	<p>Données recueillies en consultation sur poids/taille, habitudes alimentaires, HbA1c avant et après confinement</p>	<p>↑HbA1c après confinement (p=0,035)</p>		<p>↑HbA1c pour ceux avec une HbA1c <7% ou entre 7-9% (p=0,001) Pas de différence pour ceux ayant une HbA1c > 9% avant confinement</p>
---	---	---	--	--	--

Dans l'ensemble, les données de la littérature actuellement disponibles ne sont pas univoques quant à l'évolution de l'HbA1C après le confinement. Les données issues des CGM semblent s'améliorer pendant le confinement, laissant sous-entendre un meilleur contrôle du diabète, alors que l'influence sur l'HbA1c est moins évidente.

Il n'existe donc pas d'étude française, à notre connaissance, ayant analysé l'impact du confinement sur l'hémoglobine glycosylée des patients pédiatriques diabétiques de type 1.

Le but de notre étude est d'évaluer l'effet du confinement sur l'équilibre métabolique des patients diabétiques de type 1 en population pédiatrique, suivis dans notre centre hospitalier.



Article

Version française

II. Introduction

L'émergence de la pandémie de COVID-19 a conduit à la mise en place de mesures extrêmes et inédites en matière de santé publique dans le monde entier afin de réduire la propagation virale. Le gouvernement français a instauré un premier confinement le 17 mars 2020, entraînant la fermeture des établissements scolaires et des commerces dits « non essentiels ». Les déplacements étaient limités au strict minimum, les activités extra-scolaires ont été suspendues, le port du masque s'est généralisé et nous avons découvert la notion de « distanciation sociale ». Les enfants et adolescents étaient alors confinés à domicile. Dans le but de limiter les contacts physiques, l'accès aux soins a été réorganisé et les consultations en présentielle ont été remplacées par des téléconsultations afin d'assurer le suivi médical des patients et notamment en cas de maladie chronique, comme le DT1. Son traitement combine insulinothérapie, équilibre alimentaire et activité physique. Le confinement, en modifiant nos habitudes de vies, a pu potentiellement influencer sur ces deux derniers facteurs, entraînant un risque de déséquilibre du diabète.

Certaines études ont alors essayé d'évaluer le retentissement à moyen terme du confinement sur l'équilibre du diabète en utilisant l'HbA1c (reflet de la glycémie moyenne des 3 derniers mois) et d'autres le retentissement à court terme en exploitant les données des CGM (*continuous glucose monitoring*) ou FGM (*flash glucose monitoring*). La majorité des études pédiatriques s'est intéressée aux CGM/FGM plus qu'à l'HbA1c avec une amélioration globale des TIR, TAR et TBR pendant le confinement, principalement en Italie (134,136,138,142,146,147,154,155) mais également en Chine (140), en Espagne (158), en Allemagne (159) et en France (150). Cet effet positif serait probablement expliqué par une meilleure surveillance et implication parentale dans la gestion de la maladie chronique, du fait de leur présence au domicile durant le confinement (142,146,155,159,162).

A contrario, l'effet sur l'HbA1c est moins univoque. Plusieurs études pédiatriques de pays différents ont montré une élévation (Allemagne, Espagne, Égypte, Inde et Portugal) (135,151,156,159,160), d'autres une diminution (Inde, Italie) (137,148,155) et certaines une absence de différence de l'HbA1c après le confinement (États-Unis, Arabie Saoudite) (139,149). Ce déséquilibre semble être expliqué par le changement de routine, le grignotage, l'absence d'activité physique, l'augmentation du temps devant les écrans, de mauvaises habitudes de sommeil, des horaires de repas décalés, un mal être psychologique ... (147,163–165).

En population adulte, plusieurs études ont été réalisées et retrouvaient des résultats discordants. Ces études étaient principalement italiennes ou espagnoles et s'étaient intéressées aux données des CGM ou FGM chez des adultes DT1 (157,162,166–174). En France, une étude a recueilli les données des CGM et habitudes de vie de patients adultes pendant le confinement et retrouvait une amélioration globale de l'équilibre métabolique pendant cette période (175).

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact du premier confinement lié à la COVID-19 en France sur l'équilibre métabolique (HbA1c) des patients pédiatriques diabétiques de type 1 suivis au CHU de Limoges.



III. Matériel et méthode

III.1. Étude et participants

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle. Un seul endocrinologue pédiatre était référent dans notre CHU et assurait le suivi des enfants inclus.

III.1.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient diabétiques de type 1, mineur au moment du premier confinement, suivi régulièrement par notre endocrinologue référent au CHU de Limoges.

III.1.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Diagnostic de DT1 après le 17 mars 2020 (1^{er} jour du premier confinement)
- Patient ayant changé de mode d'administration d'insuline au cours de l'année 2020 (passage d'un MDI à une pompe ou inversement)
- Tout diabète non-type 1
- Patients DT1 suivis en libéral

III.1.3. Période d'analyse

Le confinement s'est déroulé du 17 mars au 10 mai 2020, inclus. Durant cette période, les établissements scolaires étaient fermés et par conséquent les enfants étaient confinés à domicile avec leurs familles, les déplacements étaient limités au strict minimum pour limiter la propagation virale. Malheureusement, la pandémie se prolongeant, un deuxième confinement a été déclaré du 15 octobre au 15 décembre 2020 mais avec des mesures moins strictes que lors du premier confinement (et notamment pas de fermeture systématique des écoles).

Le suivi habituel du DT1 en consultation est un rendez-vous médical tous les trois ou quatre mois avec contrôle de l'HbA1c. Celle-ci reflète l'équilibre glycémique sur une période de 3 mois, dont environ la moitié de sa valeur est liée à l'équilibre métabolique du mois précédent.

Nous avons donc décidé de prendre 2 dates de consultation pour chaque patient afin d'effectuer notre étude. Notre première date correspondait à une consultation ayant eu lieu avant le 17 mars 2020. Afin d'observer un effet sur l'HbA1c, notre deuxième date se situait entre le 17 avril et le 10 juillet 2020, soit un début d'inclusion 1 mois après le début du confinement.

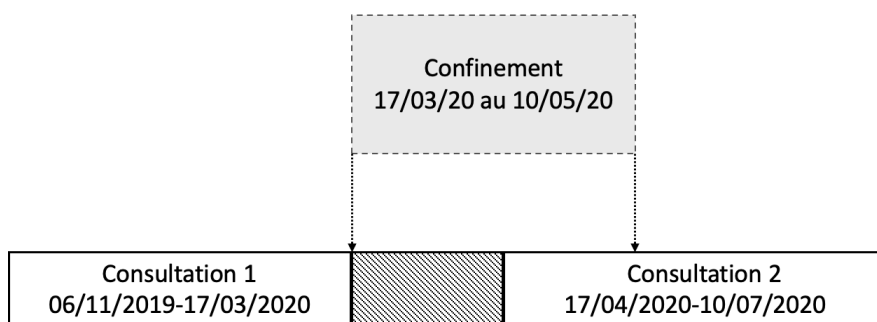


Figure 11 : Période d'analyse

III.1.4. Données analysées

Les données recueillies provenaient de compte rendu de consultation, d'hospitalisation ou de bilan biologique (réalisé dans le cadre de la surveillance habituelle de leur maladie).

Nous avons recueilli des données sur : l'âge, le sexe, la durée d'évolution du diabète, le mode d'administration de l'insuline et d'auto-surveillance glycémique, la présence de pathologies associées (maladie cœliaque, dysthyroïdie traitée ou autres pathologies chroniques), la présence d'un début pubertaire ou non pendant le confinement, le mode de vie (profession des parents, parents séparés ou non). Pour chacune des entrevues médicales, nous avons recueilli les données suivantes : poids, taille (avec calcul de l'IMC et Z-score selon les courbes OMS adaptées, annexe 1 à 4) et l'HbA1c.

III.1.5. Aspect réglementaire

Cette étude étant une étude sur données, cela n'implique pas la nécessité de recueil d'un consentement.

Une note d'information est présente sur chaque courrier de consultation ou d'hospitalisation indiquant que les informations contenues dans le dossier médical de chaque patient peuvent être utilisées à des fins statistiques ou de recherche en santé dans le respect de la confidentialité. Les parents peuvent s'opposer à cette utilisation en adressant un mail à l'adresse refpd.hme@chu-limoges.fr ou un courrier à la référente protection des données éthiques et recherche du service.

Une confirmation de l'opposition sera adressée aux parents en retour. Le refus sera enregistré dans le dossier de l'enfant et n'aura aucun impact sur sa prise en charge. Les parents pourront revenir sur cette décision à tout moment.

Le médecin responsable de l'étude des pratiques sera entièrement disponible auprès d'eux pour répondre à toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude. Il exposera les objectifs et bénéfices attendus de cette étude. Les critères d'éligibilités seront vérifiés.

La listes des études sur données est également accessible et consultable à tout moment sur le site internet suivant : <https://pediatrielimoges.wixsite.com/website>



IV. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R software version 4.0.2

Les données qualitatives sont présentées en pourcentage et les données quantitatives sont présentées en médiane et interquartile.

Le test de Wilcoxon apparié a été réalisé pour comparer les différences entre les données quantitatives aux différentes consultations.

Le test de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les données quantitatives aux différentes consultations.

Une valeur de $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

V. Résultats

Sur l'année 2020, 136 patients étaient suivis pour un diabète au CHU de Limoges.

Soixante-neuf patients DT1 pédiatriques ont finalement été inclus dans l'analyse.

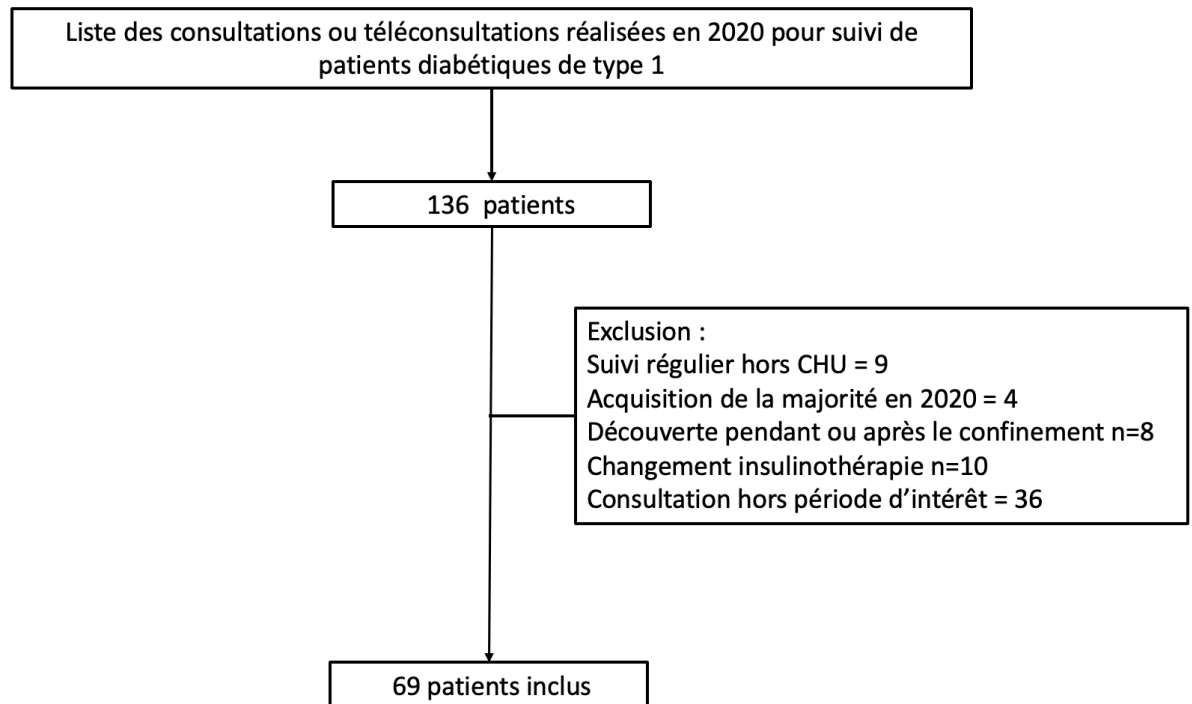


Figure 12: Flow chart

V.1. Caractéristiques de la population d'étude

Sur les 69 patients, environ 50% était de sexe masculin, 64% traité par pompe à insuline et 91,3% était utilisateur de CGM ou FGM. L'âge médian était de 12 ans [IQR 9 ; 14,5] avec une durée médiane d'évolution du diabète de 3,25 ans [IQR 1,7 ; 6,7]. Un patient présentait une dysthyroïdie traitée et 3 une maladie cœliaque en plus de leur DT1 ; sept patients étaient atteints d'autres pathologies chroniques, non liées au diabète (Tableau 4).

Trois adolescents ont débuté leur puberté pendant le confinement.

La majorité des enfants (36,2%) étaient scolarisés au collège pour l'année 2019-2020, 20,3% au lycée, 24,6% en primaire, 13% en maternelle et 4,3% en IME. Nous n'avons pas cette information pour 1 enfant.

Tableau 4: Statistiques descriptives des variables catégorielles (pourcentages) et numériques (moyenne et DS, médiane et intervalles interquartiles) des 69 patients inclus dans l'étude. « n » correspond au nombre de patients.

Variabes	Pourcentage ou moyenne \pm DS	Médiane et quartile [Q1 ; Q3]
Age (année)	11,29 \pm 3,79	12 [9 ; 14,5]
Classes d'âge		
< 6ans	11,6% (n=8)	
6 -12 ans	47,82% (n=33)	
\geq 13 ans	40,58% (n=28)	
Sexe		
Masculin	50,7% (n=35)	
Féminin	49,3% (n=34)	
Durée du diabète (année)	4,72 \pm 4 ,05	3,25 [1,7 ; 6,7]
IMC en Z-score	0,35 \pm 1,19	0,4 [-0,2 ; 1]
Type d'insulinothérapie		
Pompe externe	63,8% (n=44)	
Multi-injections	36,2% (n=25)	
Auto-surveillance du glucose		
Glycémie capillaire	8,7% (n=6)	
FGM ou CGM	91,3% (n=63)	
Comorbidités auto-immunes		
Dysthyroïdie traitée	1,45% (n=1)	
Maladie cœliaque	4,35% (n=3)	
Dysthyroïdie traitée + maladie cœliaque	0% (n=0)	
Aucune	94,2% (n=65)	
Autres pathologies chroniques	10,14% (n=7)	
Scolarité		
IME	4,3% (n=3)	
Maternelle	13 % (n=9)	
Primaire	24,6% (n=17)	
Collège	36,2 % (n=25)	
Lycée technique	7,3% (n=5)	
Lycée générale	13% (n=9)	

Situation familiale		
Parents séparés	26,1% (n=18)	
Parents concubins	53,6% (n=37)	
Autres	20,3% (n=14)	
Modalité de consultation numéro 1		
Consultation ou hospitalisation	100% (n=69)	
Téléconsultation	0% (n=0)	
Modalité de consultation numéro 2		
Consultation ou hospitalisation	63,8% (n=44)	
Téléconsultation	36,2% (n=25)	

V.2. Critère de jugement principal

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les HbA1c lors des 2 consultations (Tableau 5 et figure 13).

Tableau 5: Valeurs de l'HbA1c, « n » étant le nombre de données disponibles sur les 69 patients

	Consultation 1 n=69	Consultation 2 n=47	p
HbA1c (%)	8,25 [7,75 ; 9,2]	8,2 [7,28 ; 9,3]	0,87

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

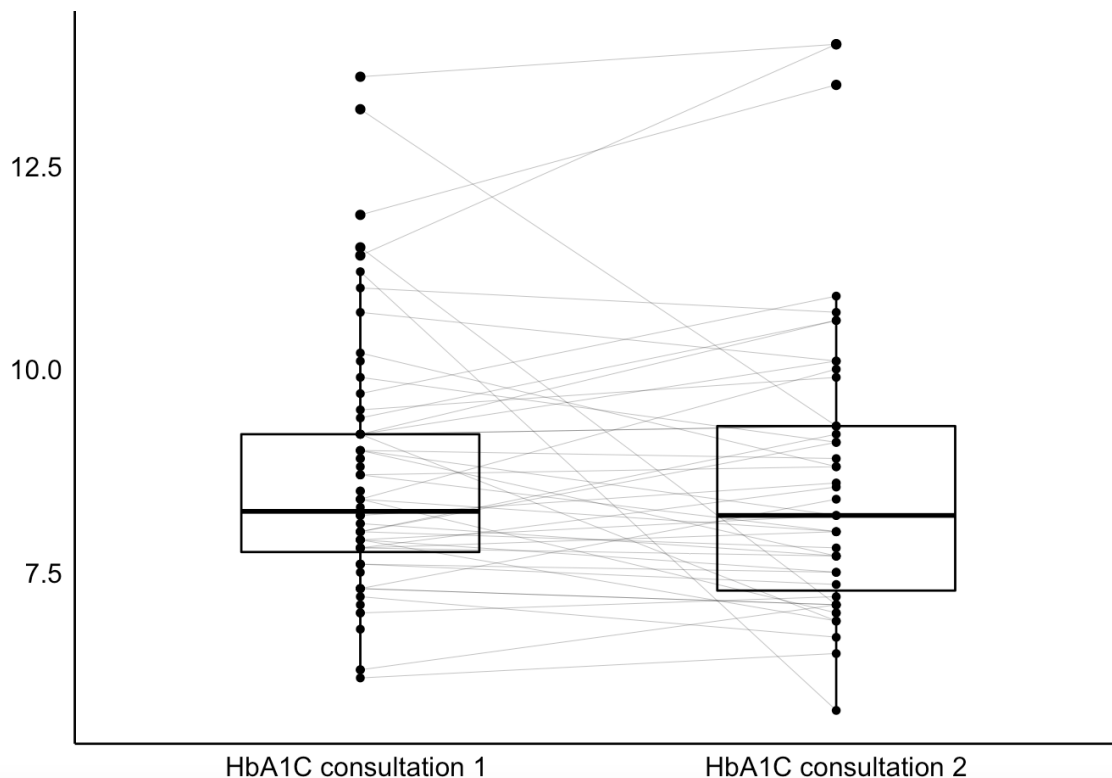


Figure 13 : Valeurs d'HbA1c entre la consultation 1 et 2 (boxplot corrélé) : médiane, intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

Concernant l'HbA1c aux différents rendez-vous médicaux, il n'y avait pas de différence significative quelle que soit la tranche d'âge concernée (< 6 ans, 6-12 ans ou \geq 13 ans). (Tableau 6)

Nous avons également analysé en sous-groupes (test de McNemar) deux catégories de patients : ceux ayant un diabète équilibré avec une HbA1c <7,5% et ceux \geq 7,5%. Lors de la consultation 1, 82,6% des patients avait une HbA1c déséquilibré (\geq 7,5%), alors que ce pourcentage était inférieur lors de la consultation 2. Cette tendance n'est pas significative. (Tableau 7)



Tableau 6: Évolution de l'HbA1c selon les tranches d'âges, « n » étant le nombre de patients.

	< 6 ans (n=8)			6-12 ans (n=33)			≥13 ans (n=28)		
	Consultation 1	Consultation 2	p	Consultation 1	Consultation 2	p	Consultation 1	Consultation 2	p
HbA1c (%)	8 [7,9 ; 9]	7,7 [7,6 ; 8,55]	0,16	8,4 [7,8 ; 9,4]	8,48 [7,31 ; 9,48]	0,66	8,2 [7,6 ; 9,05]	8,4 [7,07 ; 10,07]	1

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

Tableau 7 : Comparaison de deux groupes selon leur HbA1C, « n » étant le nombre de données disponibles sur les 69 patients

	Consultation 1 n=69		Consultation 2 n=47		p
	<7,5	≥ 7,5	<7,5	≥ 7,5	
Tranche d'HbA1c (%)					0,059
Nombre de patients (%)	12 (17,4%)	57 (82,6%)	13 (27,7%)	34 (72,3%)	



V.3. Critères de jugement secondaires

Concernant le Z-score de l'IMC au fil des consultations, on ne retrouvait pas de différence significative pour l'ensemble des patients analysés ($p=0,56$), y compris selon les différentes tranches d'âges. (Tableaux 8,9 et 10)

Tableau 8: Évolution du Z-score de l'IMC chez les moins de 6 ans, « n » étant le nombre de patients

	< 6 ans (n=8)		
	Consultation 1	Consultation 2	p
Z-score IMC	0,85 [0,025 ; 1,2]	0,9 [-0,4 ; -1,2]	0,22

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

Tableau 9: Évolution du Z-score de l'IMC chez les 6-12 ans, « n » étant le nombre de patients

	6-12 ans (n=33)		
	Consultation 1	Consultation 2	p
Z-score IMC	0,35 [-0,025 ; 0,93]	0,8 [0,025 ; 1,2]	0,7

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

Tableau 10: Évolution du Z-score de l'IMC chez les plus de 12 ans, « n » étant le nombre de patients

	≥13 ans (n=28)		
	Consultation 1	Consultation 2	p
Z-score IMC	0,2 [-0,5 ; 1,1]	-0,2 [-0,9 ; 1]	0,29

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]



Dans les facteurs influençant l'équilibre du diabète, nous avons étudié le lien avec les professions parentales et l'ancienneté du diabète.

L'HbA1C à la 2^{ème} consultation était plus basse chez les enfants dont la mère a un emploi, notamment dans le secteur de la santé ou de la petite enfance, versus sans emploi. La profession maternelle était non connue pour 21 dossiers. (Tableau 11).

La profession du père ne semblait pas être un facteur influençant l'équilibre métabolique sur les 2 valeurs d'HbA1C (Tableau 12). L'HbA1c était plus basse en consultation 2 chez les pères sans emploi versus avec emploi. Comme pour la profession maternelle, il nous manquait l'information pour 21 dossiers.

Tableau 11 : Valeurs d'HbA1c en fonction du statut professionnel maternel.

	Consultation 1			Consultation 2		
	Employée	Non employée	Secteur santé-petite enfance	Employée	Non employée	Secteur santé-petite enfance
HbA1c (%)	8,15 [7,37 ; 8,87]	8,95 [8,7 ; 9,4]	8,1 [7,9 ; 8,75]	9,1 [8,1 ; 10,35]	9 [8,45 ; 9,45]	7,7 [7 ; 7,9]
Valeur de p	0,056			0,027		

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

Tableau 12 : Valeurs d'HbA1c en fonction du statut professionnel paternel.

	Consultation 1		Consultation 2	
	Employé	Non employé	Employé	Non employé
HbA1c (%)	8,4 [7,9 ; 9]	9,4 [8,5 ; 10,3]	8,6 [7,47 ; 9,13]	6,65 [6,23 ; 7]
Valeur de p	0,85		0,058	

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]



Il n'y avait pas de différence d'HbA1c selon l'ancienneté d'évolution du diabète pour nos deux sous-groupes étudiés, aux deux dates choisies. (Tableau 13)

Tableau 13 : Évolution de l'HbA1c selon l'ancienneté du diabète, « n » étant le nombre de patients.

	Diabète depuis moins de 6 mois (n=8)		Diabète depuis plus de 6 mois (n=61)	
	Consultation 1	Consultation 2	Consultation 1	Consultation 2
HbA1c (%)	8,55 [7,98 ; 11,28]	7,4 [6,8 ; 8,05]	8,25 [7,6 ; 9,2]	8,55 [7,5 ; 9,95]
Valeur de p	0,078		0,38	

Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3]

Par ailleurs, parmi nos patients inclus, 5 ont nécessité d'être hospitalisés sur l'année 2020 pour déséquilibre. Deux hospitalisations ont eu lieu au mois de mars, dont une pendant le confinement. Il n'y a pas eu d'hospitalisation en réanimation pour ces patients. (Tableau 14)

Tableau 14 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour déséquilibre de leur diabète en 2020

	Sexe	Age (ans)	Hospitalisation	Type de traitement	Motif d'hospitalisation
Patient 1	Féminin	16	Juillet 2020	Stylo	Rupture thérapeutique
Patient 2	Féminin	12	Juin 2020	Pompe externe	Déséquilibre sur précarité, isolement social
Patient 3	Masculin	12	Février 2020	Pompe externe	Acidocétose sur dysfonction du matériel
Patient 4	Masculin	16	Mars 2020	Stylo	Rupture thérapeutique
Patient 5	Masculin	4	Mars 2020	Pompe externe	Déséquilibre sans acidocétose



Discussion

Dans cette analyse rétrospective, nous avons recueilli les données de soixante-neuf enfants et adolescents atteints de DT1 avant et après le confinement lié à la COVID-19. L'analyse de ces données a montré un contrôle glycémique sous-optimal qui, globalement, ne s'est pas aggravé avec les restrictions sanitaires. A notre connaissance, notre étude est la seule étude française en population pédiatrique à avoir évalué le retentissement du confinement lié à la COVID-19 sur l'HbA1c. Nous avons également montré que la profession maternelle avait un impact sur l'équilibre glycémique de nos patients.

Le gold standard dans l'évaluation de l'équilibre métabolique du DT1 reste, à ce jour, l'HbA1C. Même si le TIR est lié à la glycémie moyenne et donc à l'HbA1c, seule l'HbA1c est un langage universel pour l'équilibre du diabète et un moyen de prédire (et prévenir) la survenue de complications à long terme.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence d'hémoglobine glycosylée selon les tranches d'âges. Ce résultat est en désaccord avec l'étude portugaise de Duarte et son équipe qui retrouvait une majoration de l'HbA1c chez les adolescents de plus de 13 ans en post-confinement (en lien avec l'insulinorésistance pubertaire) (151). Certaines études, cependant, retrouvent des résultats similaires aux nôtres (139,149,150).

Il a été démontré que l'HbA1c, suivant les quelques mois après le diagnostic de DT1, décroît significativement pour atteindre une phase de plateau (voire ré-ascension) (176,177). Dans notre étude, les patients diabétiques depuis moins de 6 mois à la première consultation ont effectivement présenté une baisse de leur hémoglobine glyquée au cours du suivi (-1,15%), malgré la pandémie de COVID-19 et le confinement ($p=0,078$). L'absence de significativité statistique est probablement liée à un manque de puissance puisque nous n'avons que 8 patients dans cette catégorie. Cependant, toute diminution de l'HbA1c est bénéfique afin de limiter le risque de survenue de complications ultérieures : une diminution de l'HbA1c de 10% diminue le risque de complications cardio-vasculaires à long terme de 21% (178) et une diminution de 1% diminue le risque de neuropathie périphérique de 27% (179). La valeur d'HbA1c dans l'enfance est également corrélée à celle de l'âge adulte et donc à la survenue de complications du diabète (180,181).

L'absence d'aggravation peut, probablement et en partie, s'expliquer par le maintien d'un suivi médical malgré les restrictions sanitaires avec la mise en place de téléconsultation. En effet, au moment du confinement, notre CHU ne comptait qu'un seul médecin endocrinologue pédiatre qui avait à charge la totalité des patients diabétiques (en plus de ceux d'endocrinologie). Environ un tiers des consultations numéro 2 a été réalisé en téléconsultation, ce qui a permis de maintenir un lien médical et de garder une relation de confiance médecin-malade. Plusieurs études ont bien souligné l'importance de cet outils, notamment durant la pandémie, afin d'assurer le suivi médical des patients (145,150,182–185). Par exemple, l'équipe italienne de Predieri a montré une amélioration des données des CGM chez les enfants DT1 ayant bénéficiés de téléconsultations pendant le confinement (134). Des résultats similaires ont été trouvés en Arabie Saoudite (186). La limite de cette technique est l'accessibilité par les patients au domicile (ordinateur ou tablette disponible, connexion internet, facilité à utiliser les outils numériques ...). L'avènement de ce nouveau mode de consultation est d'autant plus accessible depuis l'arrivée des plateformes en ligne comme LibreView® ou MyDiabby® qui permettent aux patients de télécharger les données de



leurs CGM/FGM pour que celles-ci soient consultées et analysées à distance par l'endocrinologue.

Aragona et son équipe (162) ont introduit le terme " effet confinement" (lockdown effect) pour définir l'impact surprenant et bénéfique du confinement sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1. L'environnement familial a certainement eu un impact important, en particulier pour les jeunes patients atteints de DT1, qui passent la plupart de leur temps à la maison avec leurs parents. L'arrêt temporaire du travail en présentiel et la mise en place du télétravail à domicile auraient peut-être contribué à une meilleure gestion et supervision du diabète (horaires fixes, repas équilibrés, absence de bolus oublié, vérifications des contrôles glycémiques...). Cet effet pourrait, peut-être, être rattaché à nos résultats concernant l'emploi maternel. Dans notre étude, les enfants dont les mères travaillaient avaient une meilleure HbA1c que les enfants dont les mères n'avaient pas d'emploi. Plusieurs études, réalisées dans des pays développés, retrouve également un moins bon contrôle de la maladie chez les patients ayant un faible niveau socio-économique (187–190). Un faible niveau socio-économique serait également associé à davantage de complications chroniques à l'âge adulte (191,192). Ces résultats sont discordants avec une étude indienne qui retrouvait une amélioration/absence de dégradation de l'équilibre métabolique en post-confinement chez les patients dont les parents avaient un faible niveau socio-économique (137).

L'absence de différence d'IMC (interprétée en Z-score adapté à l'âge) suggère que le régime alimentaire pendant la période de confinement n'a pas beaucoup différé du régime habituel des patients ; résultats également décrits en Italie (146,148). Ces résultats sont contraires à ceux d'une étude menée en Arabie Saoudite qui a mis en évidence une association entre le confinement et une augmentation significative du poids et de l'IMC des patients pédiatriques (149). Des résultats similaires (majoration de l'IMC) ont été retrouvés au Portugal (151).

Du fait de sa méthodologie, notre étude présente un certain nombre de biais. Premièrement, il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique. Deuxièmement, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir assez de données des CGM/FGM concernant le TIR/TAR/TBR, la glycémie moyenne et le nombre d'évènement hypoglycémiques (sur 15 jours) pour les 63 patients concernés, dans les périodes d'intérêt. L'informatisation standardisée des données issues des CGM ou FGM a été instaurée principalement après le confinement avec l'utilisation de la plateforme MyDiabby® comme interface entre le patient et son diabétologue. En effet, avant l'utilisation de cet outils, les données des CGM/FGM étaient imprimées en consultation, analysées par le médecin puis détruites. Troisièmement, un certain nombre de consultations numéro 2 a été réalisé en téléconsultation expliquant que nous n'avons pas d'HbA1c disponible car celle-ci est habituellement faite par les infirmières au moment de la consultation avec le médecin, ce qui peut constituer un manque de puissance pour notre étude. Pour finir, l'alimentation et d'activité physique pendant le confinement n'ont pas été évaluées.

L'activité physique est un élément essentiel de la prise charge thérapeutique de nos patients diabétiques. Le maintien d'une activité physique régulière a été un élément essentiel pour permettre aux jeunes individus atteints de DT1 d'améliorer leur contrôle glycémique pendant la pandémie de COVID-19 (136). Cependant, nous n'avons pas pu analyser la place occupée par l'activité physique dans le quotidien « confiné » de nos patients (manque d'informations disponibles dans nos dossiers médicaux).

Grâce à l'utilisation de plateforme en ligne pour recueillir les données des capteurs de mesure continue du glucose, le suivi du diabète devient plus concret, plus tangible. Sa généralisation d'utilisation à l'ensemble de nos patients permettrait un suivi plus précis de leur maladie et serait un outils pédagogique intéressant (données converties en courbes, pourcentages, couleurs ...). A l'avenir, cette plateforme constituerait un très bon support d'échange afin de réaliser des téléconsultations (indépendamment du contexte sanitaire).

Conclusion

Le premier confinement lié à la COVID-19 n'a pas eu d'impact (négatif ou positif) sur le contrôle glycémique de nos patients DT1 pédiatriques. Le maintien à domicile et les restrictions de déplacements, contraints par le contexte sanitaire, n'ont pas eu d'effet sur l'HbA1c ou l'IMC (Z-score) des enfants, quelle que soit la tranche d'âge. La mise en place de la télémedecine ainsi qu'une meilleure supervision parentale du diabète pendant cette période ont probablement permis d'obtenir cette stabilité métabolique.

Références bibliographiques

1. Dubois-Laforgue D. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2007;4(4):1-18.
2. Dariya B, Chalikonda G, Srivani G, Alam A, et al. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. Crit Rev Immunol. 2019;39(4):239-65.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. sept 2010;39(3):481-97.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 4 janv 2014;383(9911):69-82.
5. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. Lancet Diabetes Endocrinol. mars 2020;8(3):226-38.
6. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010-2015. Diabetes Res Clin Pract. mars 2019;149:200-7.
7. Piffaretti C. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. 2017;8.
8. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. Diabetologia. mars 2019;62(3):408-17.
9. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med. août 2006;23(8):857-66.
10. Gale EAM. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes. déc 2002;51(12):3353-61.
11. Briet C, Piffaretti C, Fosse S, Denis P, et al. [Epidemiology of type 1 diabetes and its complications]. Rev Prat. juin 2018;68(6):607-10.

12. Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*. 3 janv 2018;360:j5295.
13. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 13 avr 2017;376(15):1419-29.
14. AboutKidsHealth [Internet]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=1717&language=french>
15. In't Veld P. Insulitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets*. août 2011;3(4):131-8.
16. Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. nov 2007;3(11):758-68.
17. Gregg BE, Moore PC, Demozay D, Hall BA, et al. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set early in life. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):3197-206.
18. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. nov 2010;59(11):2846-53.
19. Roep BO, Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human Type 1 diabetes. *Curr Opin Immunol*. déc 2011;23(6):746-53.
20. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 4 juin 2016;387(10035):2340-8.
21. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2010;95(1):25-33.
22. Ziegler A-G, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity*. 23 avr 2010;32(4):468-78.

23. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, et al. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. déc 2009;32(12):2269-74.
24. Thayer TC, Wilson SB, Mathews CE. Use of nonobese diabetic mice to understand human type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. sept 2010;39(3):541-61.
25. Pearson JA, Wong FS, Wen L. The importance of the Non Obese Diabetic (NOD) mouse model in autoimmune diabetes. *J Autoimmun*. janv 2016;66:76-88.
26. Abiru N, Yu L, Miao D, Maniatis AK, et al. Transient insulin autoantibody expression independent of development of diabetes: comparison of NOD and NOR strains. *J Autoimmun*. août 2001;17(1):1-6.
27. Robles DT, Eisenbarth GS, Dailey NJM, Peterson LB, et al. Insulin autoantibodies are associated with islet inflammation but not always related to diabetes progression in NOD congenic mice. *Diabetes*. mars 2003;52(3):882-6.
28. Christianson SW, Shultz LD, Leiter EH. Adoptive transfer of diabetes into immunodeficient NOD-scid/scid mice. Relative contributions of CD4+ and CD8+ T-cells from diabetic versus prediabetic NOD.NON-Thy-1a donors. *Diabetes*. janv 1993;42(1):44-55.
29. Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, et al. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. déc 1992;90(6):2242-50.
30. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. juin 2009;41(6):703-7.
31. Gao Y, Chen S, Gu W-Y, Fang C, et al. Genome-wide association study reveals novel loci for adult type 1 diabetes in a 5-year nested case-control study. *World J Diabetes*. 15 déc 2021;12(12):2073-86.
32. Schulte BM, Bakkers J, Lanke KHW, Melchers WJG, et al. Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection. *Viral Immunol*. févr 2010;23(1):99-104.

33. Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, Lucas B, et al. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes*. févr 2014;63(2):655-62.
34. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 3 févr 2011;342:d35.
35. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. déc 2020;14(6):2211-7.
36. Nóvoa-Medina Y, Pavlovic-Nesic S, González-Martín JM, Hernández-Betancor A, et al. Role of the SARS-CoV-2 virus in the appearance of new onset type 1 diabetes mellitus in children in Gran Canaria, Spain. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 28 mars 2022;35(3):393-7.
37. Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stępkowski M, Noczyńska A. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lockdown affect the incidence and clinical status of patients? *Adv Clin Exp Med*. févr 2021;30(2):127-34.
38. Modarelli R, Sarah S, Ramaker ME, Bolobiongo M, et al. Pediatric Diabetes on the Rise: Trends in Incident Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *J Endocr Soc*. 1 avr 2022;6(4):bvac024.
39. Dayal D, Gupta S, Raithatha D, Jayashree M. Missing during COVID-19 lockdown: Children with onset of type 1 diabetes. *Acta Paediatr*. oct 2020;109(10):2144-6.
40. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, et al. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care*. nov 2020;43(11):2870-2.
41. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care*. nov 2020;43(11):e172-3.
42. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. nov 2020;43(11):e170-1.

43. Hernández Herrero M, Terradas Mercader P, Latorre Martinez E, Feliu Rovira A, et al. New diagnoses of type 1 diabetes mellitus in children during the COVID-19 pandemic. Regional multicenter study in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 14 févr 2022;
44. Alexandre MI, Henriques AR, Cavaco D, Rodrigues L, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children and COVID-19. *Acta Med Port.* 31 août 2021;34(9):642-3.
45. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, et al. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* févr 2016;59(2):237-43.
46. Chapman NM, Coppieters K, von Herrath M, Tracy S. The microbiology of human hygiene and its impact on type 1 diabetes. *Islets.* août 2012;4(4):253-61.
47. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 19 sept 2002;347(12):911-20.
48. Schneider DA, von Herrath MG. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes. *Diabetologia.* oct 2014;57(10):2009-18.
49. Balazard F, Le Fur S, Valtat S, Valleron AJ, et al. Association of environmental markers with childhood type 1 diabetes mellitus revealed by a long questionnaire on early life exposures and lifestyle in a case-control study. *BMC Public Health.* 29 sept 2016;16(1):1021.
50. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature.* 23 oct 2008;455(7216):1109-13.
51. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 19 déc 2013;504(7480):451-5.
52. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, Brady C, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:78.
53. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* mars 2016;12(3):154-67.

54. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, Dosch H-M, et al. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 11 juin 2014;311(22):2279-87.
55. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host & Microbe*. 11 févr 2015;17(2):260-73.
56. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*. 17 juin 2014;13:60.
57. Mishra SP, Wang S, Nagpal R, Miller B, et al. Probiotics and Prebiotics for the Amelioration of Type 1 Diabetes: Present and Future Perspectives. *Microorganisms*. 2 mars 2019;7(3):E67.
58. Ziegler A-G, Arnolds S, Kölln A, Achenbach P, et al. Supplementation with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 9 nov 2021;11(11):e052449.
59. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161-76.
60. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, Rosenbauer J, et al. Breast-feeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care*. nov 2012;35(11):2215-25.
61. Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, ABIS Study Group. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr*. janv 2007;97(1):111-6.
62. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 1 oct 2003;290(13):1721-8.
63. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. nov 1999;48(11):2145-9.

64. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes*. oct 2008;9(5):434-41.
65. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 janv 2018;319(1):38-48.
66. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 1 oct 2003;290(13):1713-20.
67. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr*. mars 2006;95(3):603-8.
68. Virtanen SM, Takkinen H-M, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabet Med*. août 2011;28(8):965-71.
69. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, et al. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care*. juin 2011;34(6):1301-5.
70. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*. 26 sept 2007;298(12):1420-8.
71. Norris JM, Kroehl M, Fingerlin TE, Frederiksen BN, et al. Erythrocyte membrane docosapentaenoic acid levels are associated with islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 1 févr 2014;57(2):295-304.
72. Harder T, Roepke K, Diller N, Stechling Y, et al. Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 15 juin 2009;169(12):1428-36.
73. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Davis EA, et al. Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies using individual patient data. *Diabetologia*. avr 2010;53(4):641-51.

74. Johansson C, Samuelsson U, Ludvigsson J. A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. janv 1994;37(1):91-4.
75. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care*. déc 1999;22(12):1961-5.
76. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. août 2008;15(4):321-5.
77. Rewers M. The fallacy of reduction. *Pediatr Diabetes*. juin 2012;13(4):340-3.
78. Dayal D, Samprathi M, Jayaraman D, Kohat D, et al. Secular trends of body mass index in North Indian children with Type 1 diabetes do not support the Accelerator Hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2016;84(3):338-41.
79. Daneman D. Is the « Accelerator Hypothesis » worthy of our attention? *Diabet Med*. févr 2005;22(2):115-7.
80. McGinty JW, Chow I-T, Greenbaum C, Odegard J, et al. Recognition of posttranslationally modified GAD65 epitopes in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*. sept 2014;63(9):3033-40.
81. Doyle HA, Yang M-L, Raycroft MT, Gee RJ, et al. Autoantigens: novel forms and presentation to the immune system. *Autoimmunity*. juin 2014;47(4):220-33.
82. Stadinski BD, DeLong T, Reisdorph N, Reisdorph R, et al. Chromogranin A is an autoantigen in type 1 diabetes. *Nat Immunol*. mars 2010;11(3):225-31.
83. DeLong T, Wiles TA, Baker RL, Bradley B, Barbour G, Reisdorph R, et al. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science*. 12 févr 2016;351(6274):711-4.
84. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, et al. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia*. mai 1986;29(5):267-74.

85. Alexandre-Heymann L, Mallone R, Boitard C, Scharfmann R, et al. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* juin 2019;20(2):129-49.
86. Gaglia JL, Guimaraes AR, Harisinghani M, Turvey SE, et al. Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients. *J Clin Invest.* janv 2011;121(1):442-5.
87. Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Montgomery EL, Atkinson MA, et al. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes. *JAMA.* 12 déc 2012;308(22):2337-9.
88. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab.* avr 2014;40(2):137-42.
89. Choleau C, Maitre J, Elie C, Barat P, et al. [Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign]. *Arch Pediatr.* avr 2015;22(4):343-51.
90. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:618213.
91. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev.* sept 2015;14(9):781-97.
92. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. *Lancet Child Adolesc Health.* févr 2018;2(2):133-43.
93. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2006;91(4):1210-7.
94. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents: Definition, epidemiology, and classification of diabetes. *Pediatr Diabetes.* sept 2014;15(S20):4-17.
95. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2020;8(12):971-7.

96. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 juin 2016;(6):CD012161.
97. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, Laffel LM, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care*. juill 2019;42(7):1255-62.
98. Warren M, Bode B, Cho JI, Liu R, et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab*. juill 2021;23(7):1552-61.
99. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med*. oct 2014;127(10 Suppl):S25-38.
100. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. mai 2015;16(3):164-76.
101. Sulmont V, Souchon P-F, Guillard-Darnaud C, Fartura A, et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr*. juill 2010;157(1):103-7.
102. Wang X, Zhao X, Chen D, Zhang M, et al. Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections in Pediatric Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis and Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:608232.
103. Qin Y, Yang LH, Huang XL, Chen XH, et al. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 29 nov 2018;10(4):316-23.
104. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217655.
105. Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Lassmann-Vague V, et al. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2009;3(2):219-27.

106. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. juin 2007;30(6):1653-62.
107. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, et al. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. sept 2009;10 Suppl 12:195-203.
108. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. sept 2014;15 Suppl 20:115-34.
109. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, Parkin CG, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. nov 2020;43(11):2744-50.
110. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol*. avr 2012;166(4):567-74.
111. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 juin 2020;323(23):2388-96.
112. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, et al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. mai 2020;43(5):1146-56.
113. Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, et al. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. oct 2011;121(10):333-43.
114. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 19 août 1976;295(8):417-20.

115. Bloomgarden Z. Beyond HbA1c. *J Diabetes*. déc 2017;9(12):1052-3.
116. Wright LA-C, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther*. mai 2017;19(S2):S16-26.
117. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. déc 2017;40(12):1631-40.
118. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. févr 2019;21(2):81-5.
119. Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, Särnblad S. Translating glycosylated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study. *Pediatr Diabetes*. mai 2019;20(3):339-44.
120. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. oct 2018;19 Suppl 27:105-14.
121. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. août 2019;42(8):1593-603.
122. Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab*. févr 2018;44(1):61-72.
123. Podubinski T, Townsin L, Thompson SC, Tynan A, et al. Experience of Healthcare Access in Australia during the First Year of the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 12 oct 2021;18(20):10687.
124. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. *BMJ Open*. 1 mars 2021;11(3):e045343.

125. Chen S, Jones PB, Underwood BR, Moore A, et al. The early impact of COVID-19 on mental health and community physical health services and their patients' mortality in Cambridgeshire and Peterborough, UK. *J Psychiatr Res.* déc 2020;131:244-54.
126. Odeh R, Gharaibeh L, Daher A, Kussad S, et al. Caring for a child with type 1 diabetes during COVID-19 lockdown in a developing country: Challenges and parents' perspectives on the use of telemedicine. *Diabetes Res Clin Pract.* oct 2020;168:108393.
127. Dzygało K, Nowaczyk J, Szwilling A, Kowalska A. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;26(4):167-75.
128. Alonso GT, Murphy C, Pyle L, Thomas S, et al. Increased Prevalence of Diabetic Ketoacidosis Among Colorado Children at Diagnosis of Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic Lockdown Resolves After Reopening. *Diabetes Technol Ther.* sept 2021;23(9):663-4.
129. Alaqeel A, Aljuraibah F, Alsuhaibani M, Huneif M, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes and Ketoacidosis Among Saudi Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:669302.
130. McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, et al. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med.* sept 2021;38(9):e14640.
131. Lazzeroni P, Bernardi L, Pecora F, Motta M, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset: indirect impact of COVID-19 pandemic. *Acta Biomed.* 17 nov 2020;91(4):e2020193.
132. Nagl K, Waldhör T, Hofer SE, Fritsch M, et al. Alarming Increase of Ketoacidosis Prevalence at Type 1 Diabetes-Onset in Austria-Results From a Nationwide Registry. *Front Pediatr.* 2022;10:820156.
133. Goldman S, Pinhas-Hamiel O, Weinberg A, Auerbach A, et al. Alarming increase in ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the first wave of the COVID-19 pandemic in Israel. *Pediatr Diabetes.* févr 2022;23(1):10-8.

134. Predieri B, Leo F, Candia F, Lucaccioni L, et al. Glycemic Control Improvement in Italian Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Followed Through Telemedicine During Lockdown Due to the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595735.
135. Verma A, Rajput R, Verma S, Balania VKB, et al.. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. oct 2020;14(5):1213-6.
136. Tornese G, Ceconi V, Monasta L, Carletti C, et al. Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19 Quarantine and the Role of In-Home Physical Activity. *Diabetes Technol Ther*. juin 2020;22(6):462-7.
137. Shah N, Karguppikar M, Bhor S, Ladkat D, et al. Impact of lockdown for COVID-19 pandemic in Indian children and youth with type 1 diabetes from different socio-economic classes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 23 févr 2021;34(2):217-23.
138. Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, Tucci L, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. oct 2020;8(2):e001664.
139. Nwosu BU, Al-Halbouni L, Parajuli S, Jasmin G, et al. COVID-19 Pandemic and Pediatric Type 1 Diabetes: No Significant Change in Glycemic Control During The Pandemic Lockdown of 2020. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:703905.
140. Wu X, Luo S, Zheng X, Ding Y, et al. Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study. *J Diabetes Investig*. sept 2021;12(9):1708-17.
141. Cheng HP, Wong JSL, Selveindran NM, Hong JYH. Impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control and lifestyle changes in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. sept 2021;73(3):499-506.
142. Minuto N, Bassi M, Montobbio C, Vinci F, et al. The Effect of Lockdown and Physical Activity on Glycemic Control in Italian Children and Young Patients With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:690222.
143. Christoforidis A, Kavoura E, Nemtsa A, Pappa K, et al. Coronavirus lockdown effect on type 1 diabetes management on children wearing insulin pump equipped with continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2020;166:108307.

144. Brener A, Mazor-Aronovitch K, Rachmiel M, Levek N, et al. Lessons learned from the continuous glucose monitoring metrics in pediatric patients with type 1 diabetes under COVID-19 lockdown. *Acta Diabetol.* déc 2020;57(12):1511-7.
145. Lazzeroni P, Motta M, Monaco S, Laudisio SR, et al. Improvement in glycaemic control in paediatric and young adult type 1 diabetes patients during COVID-19 pandemic: role of telemedicine and lifestyle changes. *Acta Biomed.* 3 nov 2021;92(5):e2021399.
146. Lombardo F, Salzano G, Bombaci B, Basile P, et al. Has COVID-19 lockdown improved glycaemic control in pediatric patients with type 1 diabetes? An analysis of continuous glucose monitoring metrics. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2021;178:108988.
147. Cusinato M, Martino M, Sartori A, Gabrielli C, et al. Anxiety, depression, and glycemic control during Covid-19 pandemic in youths with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 27 sept 2021;34(9):1089-93.
148. Cognigni M, D'Agostin M, Schiulaz I, Giangreco M, et al. HbA1c and BMI after lockdown for COVID-19 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* juill 2021;110(7):2206-7.
149. Al Agha AE, Alharbi RS, Almohammadi OA, Yousef SY, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in children and adolescents. *Saudi Med J.* janv 2021;42(1):44-8.
150. Salabelle C, Ly Sall K, Eroukhanoff J, Franc S, et al. COVID-19 pandemic lockdown in young people with type 1 diabetes: Positive results of an unprecedented challenge for patients through telemedicine and change in use of continuous glucose monitoring. *Prim Care Diabetes.* oct 2021;15(5):884-6.
151. Duarte V, Mota B, Ferreira S, Costa C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in type 1 diabetes. *Arch Pediatr.* janv 2022;29(1):27-9.
152. Hakonen E, Varimo T, Tuomaala A-K, Miettinen PJ, et al. The effect of COVID-19 lockdown on the glycemic control of children with type 1 diabetes. *BMC Pediatr.* 19 janv 2022;22(1):48.
153. Rachmiel M, Lebenthal Y, Mazor-Aronovitch K, Brener A, et al. Glycaemic control in the paediatric and young adult population with type 1 diabetes following a single telehealth

visit - what have we learned from the COVID-19 lockdown? *Acta Diabetol.* juin 2021;58(6):697-705.

154. Tinti D, Savastio S, Grosso C, De Donno V, et al. Impact of lockdown during COVID-19 emergency on glucose metrics of children and adolescents with type 1 diabetes in Piedmont, Italy. *Acta Diabetol.* juill 2021;58(7):959-61.
155. Marigliano M, Maffei C. Glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes improved after COVID-19 lockdown in Italy. *Acta Diabetol.* 2 févr 2021;1-4.
156. Elhenawy YI, Eltonbary KY. Glycemic control among children and adolescents with type 1 diabetes during COVID-19 pandemic in Egypt: a pilot study. *Int J Diabetes Dev Ctries.* juill 2021;41(3):389-95.
157. Avari P, Unsworth R, Rilstone S, Uduku C, et al. Improved glycaemia during the Covid-19 pandemic lockdown is sustained post-lockdown and during the « Eat Out to Help Out » Government Scheme, in adults with Type 1 diabetes in the United Kingdom. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254951.
158. Sánchez Conejero M, González de Buitrago Amigo J, Tejado Bravo ML, de Nicolás Jiménez JM. Impact of COVID-19 lockdown on glucemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Engl Ed).* 23 janv 2021;S1695-4033(21)00003-5.
159. Hammersen J, Reschke F, Tittel SR, Pappa A, et al. Metabolic control during the SARS-CoV-2 lockdown in a large German cohort of pediatric patients with type 1 diabetes: Results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes.* 27 janv 2022;
160. Turan H, Güneş Kaya D, Tarçın G, Evliyaoğlu SO. Effect of the COVID-19 quarantine on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 8 juin 2021;S2530-0164(21)00147-6.
161. Abdulhusein FS, Chesser H, Boscardin WJ, Gitelman SE, et al. Youth with Type 1 Diabetes Had Improvement in Continuous Glucose Monitoring Metrics During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Technol Ther.* oct 2021;23(10):684-91.
162. Aragona M, Rodia C, Bertolotto A, Campi F, et al. Type 1 diabetes and COVID-19: The « lockdown effect ». *Diabetes Res Clin Pract.* déc 2020;170:108468.

163. MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, et al. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(3):175-89.
164. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, et al. COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity (Silver Spring)*. juin 2020;28(6):1008-9.
165. Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 26 mai 2020;7(2):85-90.
166. Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, et al. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Ther*. juin 2020;11(6):1369-79.
167. Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, Giglio C, et al. Blood Glucose Control During Lockdown for COVID-19: CGM Metrics in Italian Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. août 2020;43(8):e88-9.
168. Dover AR, Ritchie SA, McKnight JA, Strachan MWJ, et al. Assessment of the effect of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in people with type 1 diabetes using flash glucose monitoring. *Diabet Med*. janv 2021;38(1):e14374.
169. Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2020;166:108348.
170. Moreno-Domínguez Ó, González-Pérez de Villar N, Barquiel B, Hillman-Gadea N, et al. Factors Related to Improvement of Glycaemic Control Among Adults with Type 1 Diabetes During Lockdown Due to COVID-19. *Diabetes Technol Ther*. mai 2021;23(5):399-400.
171. Prabhu Navis J, Leelarathna L, Mubita W, Urwin A, et al. Impact of COVID-19 lockdown on flash and real-time glucose sensor users with type 1 diabetes in England. *Acta Diabetol*. févr 2021;58(2):231-7.
172. Garofolo M, Aragona M, Rodia C, Falchetta P, et al. Glycaemic control during the lockdown for COVID-19 in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. oct 2021;180:109066.

173. Pla B, Arranz A, Knott C, Sampedro M, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc.* 1 déc 2020;4(12):bvaa149.
174. Rodriguez Escobedo R, Alonso Felgueroso C, Martinez Tames G, Sanchez Ragnarsson C, et al. Evaluation of the consequences of the COVID-19 lockdown on glycemic control in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 14 mars 2021;S2530-0164(21)00071-9.
175. Potier L, Hansel B, Larger E, Gautier J-F, et al. Stay-at-Home Orders During the COVID-19 Pandemic, an Opportunity to Improve Glucose Control Through Behavioral Changes in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* mars 2021;44(3):839-43.
176. Prahalad P, Yang J, Scheinker D, Desai M, et al. Hemoglobin A1c Trajectory in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* août 2019;21(8):456-61.
177. O'Carroll-Lolait A, Urwin A, Doughty I, Schofield J, et al. Trends in HbA1c and other biochemical outcomes of individuals with newly diagnosed type 1 diabetes. *Ir J Med Sci.* août 2021;190(3):999-1004.
178. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9-16.
179. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. *Diabetes Care.* 1 févr 2006;29(2):340-4.
180. Samuelsson U, Anderzen J, Åkesson K, Hanberger L. The importance of low HbA1c during childhood on glycaemic control in adulthood and the risk of late complications. *Acta Paediatr.* avr 2021;110(4):1264-72.
181. Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *J Pediatr.* nov 2014;165(5):956-961.e1-2.
182. Döğler E, Bozbulut R, Soysal Acar AŞ, Ercan Ş, et al. Effect of Telehealth System on Glycemic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 20 févr 2019;11(1):70-5.

183. Parise M, Tartaglione L, Cutruzzolà A, Maiorino MI, et al. Teleassistance for Patients With Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Results of a Pilot Study. *J Med Internet Res.* 6 avr 2021;23(4):e24552.
184. Wong VW, Wang A, Manoharan M. Utilisation of telehealth for outpatient diabetes management during COVID-19 pandemic: how did the patients fare? *Intern Med J.* déc 2021;51(12):2021-6.
185. Braune K, Boss K, Schmidt-Herzel J, Gajewska KA, et al. Shaping Workflows in Digital and Remote Diabetes Care During the COVID-19 Pandemic via Service Design: Prospective, Longitudinal, Open-label Feasibility Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 5 avr 2021;9(4):e24374.
186. Alharthi SK, Alyusuf EY, Alguwaihes AM, Alfadda A, et al. The impact of a prolonged lockdown and use of telemedicine on glycemic control in people with type 1 diabetes during the COVID-19 outbreak in Saudi Arabia. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2021;173:108682.
187. Mönkemöller K, Müller-Godeffroy E, Lilienthal E, Heidtmann B, et al. The association between socio-economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatr Diabetes.* août 2019;20(5):637-44.
188. Gesuita R, Skrami E, Bonfanti R, Cipriano P, et al. The role of socio-economic and clinical factors on HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicentre survey. *Pediatr Diabetes.* mai 2017;18(3):241-8.
189. Deladoëy J, Henderson M, Geoffroy L. Linear association between household income and metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus despite free access to health care. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2013;98(5):E882-885.
190. Hatherly K, Smith L, Overland J, Johnston C, et al. Glycemic control and type 1 diabetes: the differential impact of model of care and income. *Pediatr Diabetes.* mars 2011;12(2):115-9.
191. Shulman R, Luo J, Shah BR. Mental health visits and low socio-economic status in adolescence are associated with complications of Type 1 diabetes in early adulthood: a population-based cohort study. *Diabet Med.* juill 2018;35(7):920-8.

192. Berhan YT, Eliasson M, Möllsten A, Waernbaum I, et al. Swedish Childhood Diabetes Study Group 2013. Impact of parental socioeconomic status on excess mortality in a population-based cohort of subjects with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. mai 2015;38(5):827-32.

Annexes

Annexe 1 : Courbe OMS de 0-5 ans pour les filles, en Z-score	92
Annexe 2 : Courbe OMS de 0-5 ans pour les garçons, en Z-score.....	93
Annexe 3 : Courbe OMS de 5-19 ans pour les filles, en Z-score	94
Annexe 4 : Courbe OMS de 5-19 ans pour les garçons, en Z-score.....	95

Annexe 1 : Courbe OMS de 0-5 ans pour les filles, en Z-score

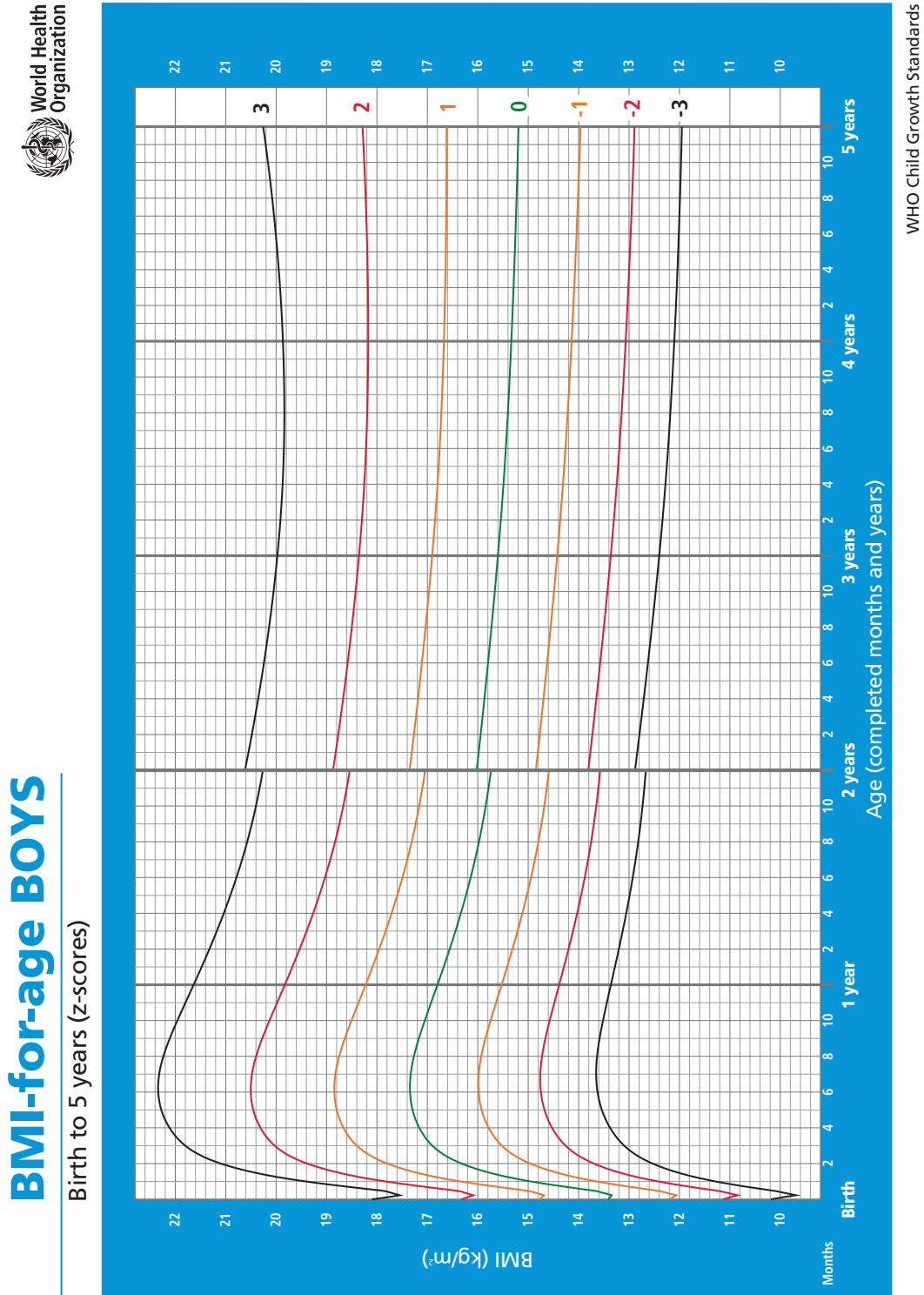
BMI-for-age GIRLS

Birth to 5 years (z-scores)



WHO Child Growth Standards

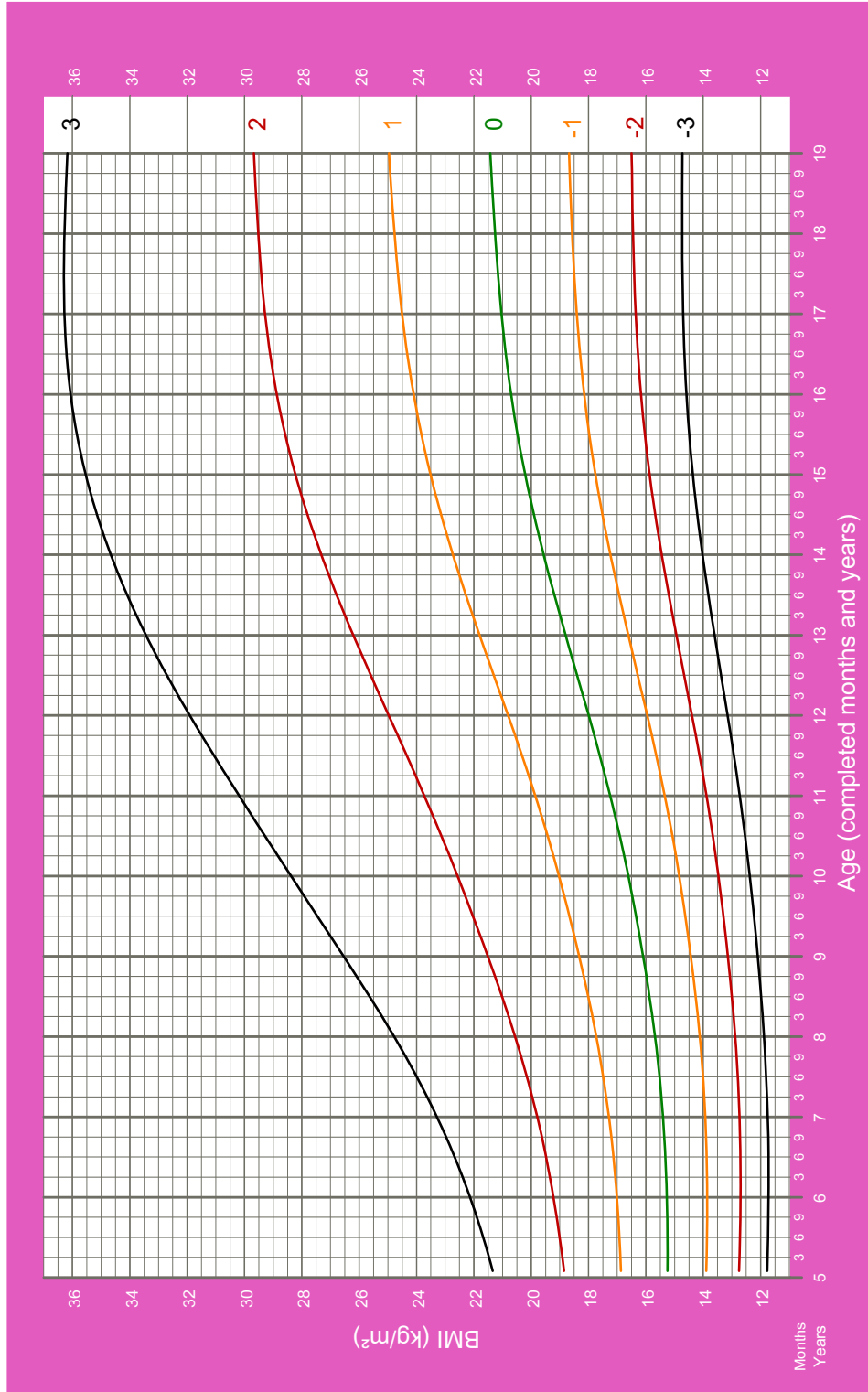
Annexe 2 : Courbe OMS de 0-5 ans pour les garçons, en Z-score



Annexe 3 : Courbe OMS de 5-19 ans pour les filles, en Z-score

BMI-for-age GIRLS

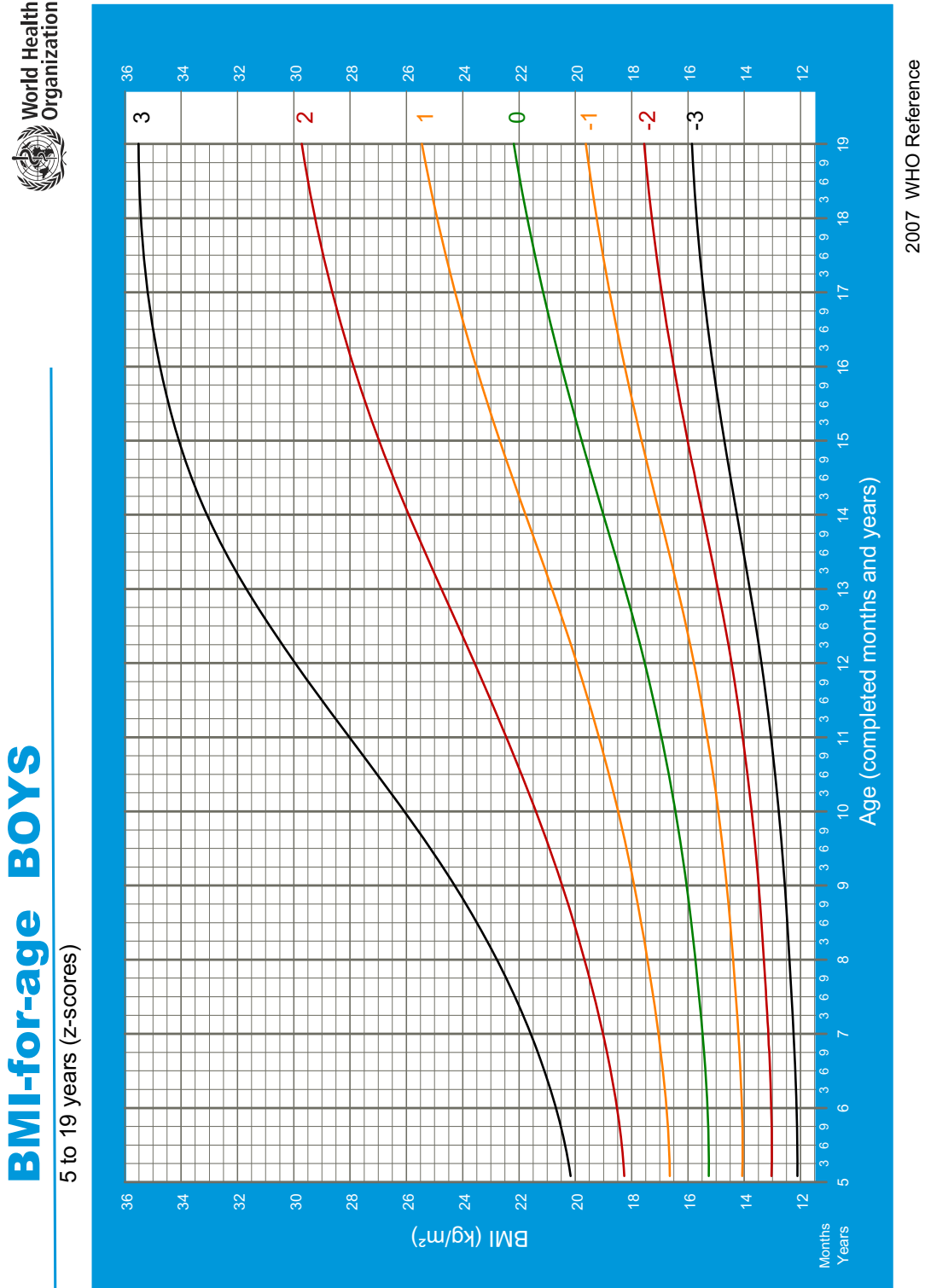
5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference



Annexe 4 : Courbe OMS de 5-19 ans pour les garçons, en Z-score



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Impact du confinement lié à la COVID-19 sur l'équilibre métabolique des patients diabétiques de type 1 suivi en pédiatrie au CHU de Limoges.

Introduction : La pandémie de COVID 19 a conduit à des mesures extrêmes et inédites en matière de santé publique dans le monde entier pour réduire la propagation virale. Le confinement a entraîné une modification radicale de nos habitudes de vie pouvant, à notre sens, impacter sur le contrôle glycémique de nos patients diabétiques de type 1.

Méthode : Le but de notre étude était d'évaluer l'impact du confinement sur l'équilibre métabolique de nos patients diabétiques de type 1 en population pédiatrique suivis au CHU de Limoges. Nous avons mené une étude rétrospective sur 2 consultations différentes : une avant et une incluant le confinement ou les 2 mois suivants la fin de celui-ci avec recueil de données anthropométriques et de l'HbA1c.

Résultats : Nous avons inclus 69 patients. Il n'y avait pas de différence d'HbA1c entre les deux consultations pour chaque patient ($p=0,87$). Les patients dont la mère avait un emploi (notamment dans le domaine de la santé et petite enfance) avaient une HbA1c en consultation n°2 plus basse que les enfants dont les mères étaient sans emploi ($p=0,027$). Il n'y avait pas de différence de Z-score de l'IMC entre les consultations.

Conclusion : Le confinement n'a ni aggravé ni amélioré l'équilibre métabolique des patients pédiatriques diabétiques de type 1 suivis au CHU de Limoges.

Mots-clés : diabète de type 1, confinement, HbA1c

Effect of COVID-19 lockdown on metabolic control of type 1 diabetic patients followed in pediatrics at the Limoges University Hospital Center.

Introduction: COVID-19 pandemic disease has led to extreme and unprecedented public health restrictions to reduce viral spread. Lockdown induced radical lifestyle changes which may impact glycemic control in type 1 diabetic patients. We aim to evaluate the effect of lockdown on metabolic control in our population of children with type 1 diabetes.

Method: We aimed to evaluate the effect of lockdown on metabolic control in our population of children with type 1 diabetes. We conducted a retrospective study based on 2 different visits: one before and one included the lockdown period or the 2 months following it. Data collected were height, weight, BMI (Z-score) et HbA1c value.

Results: We included 69 patients. There was no difference in HbA1c between the visits for each patient ($p=0,87$). Patients whose mothers were employed (especially in health care and early childhood) had a lower HbA1c at visit n°2 than children whose mothers were not employed ($p=0.027$). There was no difference in BMI Z-score between the visits.

Conclusion: COVID-19 lockdown neither worsened nor improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes followed in our university hospital center.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, lockdown, HbA1c

