

Rémission partielle du diabète de type 1 chez l'enfant : caractérisation de cette période définie selon l'IDAA_{1C} et proposition d'une définition alternative intégrant les paramètres de la variabilité glycémique

Nina Nielens¹, Annie Robert², Philippe Lysy¹

Promoteurs : Pr. Philippe Lysy



INTRODUCTION

La rémission partielle est une phase du diabète de type 1 qui s'observe fréquemment dans les mois suivant le diagnostic de la maladie. Elle correspond à une période durant laquelle le contrôle du diabète est plus aisé, nécessitant des doses réduites d'insuline au quotidien, voire parfois l'arrêt total des injections, après quoi la maladie reprend son cours. Dans les études visant à caractériser cette phase de la maladie différentes définitions de la rémission ont été utilisées au cours du temps, rendant parfois difficile la comparaison des résultats obtenus. En 2009, une nouvelle définition a été proposée par Mortensen *et al.* [1] : l'IDAA_{1C} ou *Insulin-Dose Adjusted A_{1C}* ($IDAA_{1C} = HbA_{1C} + (4 \times \text{doses insuline/kg/j})$) ; un IDAA_{1C} inférieur ou égal à 9 signifiant que l'enfant est en rémission. Si la majorité des auteurs se base depuis sur l'IDAA_{1C} pour mettre en évidence la présence de la rémission, certains critiquent cependant l'intégration du paramètre « doses d'insuline » dans cette formule, ce paramètre étant soumis à de nombreux facteurs confondants (guidelines internes, habitudes thérapeutiques du clinicien, compliance du patient, corrections ponctuelles de doses, ...).

OBJECTIFS, SUJETS ET MÉTHODES

Ce mémoire décrit de façon rétrospective la période de rémission, telle que définie par l'IDAA_{1C}, au sein d'une cohorte de 239 enfants suivis dans le service d'endocrinologie pédiatrique des cliniques universitaires St-Luc de l'UCL. Il évalue les facteurs susceptibles d'influencer la survenue d'une rémission (âge au diagnostic, genre, paramètres biologiques) et détermine si sa présence permet d'espérer une moindre incidence d'hypoglycémies sévères au cours des deux premières années de la maladie.

Dans un deuxième temps, ce mémoire propose une formule alternative à celle de l'IDAA_{1C} pour permettre la mise en évidence de la rémission. L'objectif de cette démarche est de remplacer le paramètre « doses d'insuline » de la définition actuelle par des paramètres directement mesurables en routine clinique et traduisant la variabilité glycémique. Pour ce faire, la capacité à prédire les valeurs d'IDAA_{1C} de différents paramètres reflétant la variabilité glycémique a été évaluée par régressions linéaires multiples.

MOTS-CLÉS

Diabète de type 1, rémission, variabilité glycémique

RÉSULTATS

Dans la cohorte de patients inclus dans cette étude, l'incidence de la rémission telle que définie par l'IDAA_{1C} est de 71.1%, le pic de prévalence survient 3 mois après le diagnostic (62.4%) et la durée moyenne de rémission est de 8.9 mois (étendue de 1.8 à 44.3 mois, médiane de 4.7 mois). Au diagnostic, les facteurs significativement associés à une plus haute fréquence de rémission sont : l'absence d'acidocétose initiale, un âge compris entre 5 et 10 ans en comparaison de celui de moins de 5 ans et des taux de peptide C postprandiaux plus élevés. Au diagnostic, les facteurs non significativement associés à la survenue ultérieure d'une rémission sont : le genre, la présence d'anticorps anti-îlots et anti-transglutaminase ainsi que le mois et la saison du diagnostic. La présence d'une rémission en début de diabète est associée à des valeurs significativement réduites d'HbA_{1C} à un et deux ans après le diagnostic, à des taux de peptide C postprandiaux significativement majorés ainsi qu'à une réduction des épisodes d'hypoglycémies sévères chez les garçons ainsi que les enfants âgés de moins de 10 ans.

Dans la deuxième partie de ce travail, la formule suivante a été élaborée : $GVAA_{1C}$ (*Glycemic Variability-Adjusted A_{1C}*) = $HbA_{1C} - 3 \times p\text{-normoglycémies}$ [2]. Celle-ci prédit les valeurs d'IDAA_{1C} avec un R² de 0.71. Un $GVAA_{1C} \leq 4.5$ permet de mettre en évidence la présence d'une rémission, telle que définie par l'IDAA_{1C}, avec une sensibilité et une spécificité de 72.3% et de 92%, respectivement.

DISCUSSION ET CONCLUSION

De nombreux auteurs ont consacré leurs travaux à la caractérisation de la rémission permettant ainsi d'associer certains facteurs à la survenue ultérieure de cette phase du diabète. Dans cette lignée, cette étude souligne à nouveau l'influence négative d'une acidocétose initiale, d'un jeune âge au diagnostic et d'une moindre sécrétion résiduelle d'insuline, ces trois facteurs étant associés à des fréquences réduites de rémission. L'impact de la présence d'une rémission en début de maladie sur l'évolution du diabète à plus long terme reste cependant peu exploré. A ce sujet, si les résultats de ce travail suggèrent que les bénéfices de la rémission pourraient s'étendre au-delà même de cette période, il serait cependant nécessaire de mener des études sur de plus longues périodes pour confirmer et préciser cette hypothèse.

Afin de permettre une définition plus objective et reproductible de la rémission et de faciliter ainsi la comparaison des résultats des études à venir, ce travail propose le $GVAA_{1C}$. Cette nouvelle formule constitue une façon simple de déterminer la présence ou l'absence de rémission en routine clinique et permet d'approcher les valeurs d'IDAA_{1C} tout en se basant exclusivement sur des paramètres directement mesurables.

Partial remission of type 1 diabetes in children: characterization of this period according to the IDAA_{1c} definition and proposal of an alternative definition integrating routine parameters reflecting glycemic variability

INTRODUCTION

In the first months following diagnosis, type 1 diabetes patients frequently experience a transient period of partial remission during which glycemic control can be achieved easily with reduced, or even suspended, insulin requirements. Over the past years, different criteria have been used in the literature to define this period, rendering it sometimes difficult to compare study results. In 2009, Mortensen *et al.* [1] proposed a new definition of the remission phase: the IDAA_{1c} (Insulin Dose-Adjusted A_{1c} = HbA_{1c} + 4 x insulin doses/day/kg), with an IDAA_{1c} ≤ 9 indicating that the patient is in remission phase. Though this formula is currently the most widely used in the literature, some authors criticize that it integrates the «insulin doses» parameter, as it may be influenced by several confounding factors.

OBJECTIVES, MATERIALS AND METHODS

This retrospective study described the partial remission phase (as defined by the IDAA_{1c} definition) in a group of 239 children followed in UCL's department of pediatric endocrinology. The factors potentially associated with the occurrence of remission (age at diagnosis, gender, biological parameters) were evaluated, as was the influence of partial remission on the frequency of severe hypoglycemic episodes during the first 2 years of diabetes.

In the second part of this work, an alternative formula defining partial remission was elaborated. This new definition aims at replacing the «insulin doses» parameter of the IDAA_{1c} definition by measurable parameters easily accessible during routine clinical follow-up. For this purpose, the capacity of different parameters reflecting glycemic variability to predict IDAA_{1c} values was assessed using multiple linear regression.

RESULTS

In the 239 patients included in this study, partial remission, as defined by the IDAA_{1c}, occurred in 71.1% of children, with a mean duration of 8.9 months (range: 1.8–44.3 months, median: 4.7 months). The highest prevalence of remission was observed 3 months after diagnosis (62.4%). Children aged 5 to 10 years at diagnosis were

significantly more likely to present remission as compared to younger children (<5 years). At diagnosis, the factors significantly associated with higher remission rates were the absence of ketoacidosis and high C-peptide levels. No association was found between gender, the presence of anti-islet cell and anti-transglutaminase antibodies, the month of the year and season when the diagnosis was made, and the occurrence of a remission. Children who experienced remission in the first months of diabetes had significantly reduced HbA_{1c} values at 1 and 2 years following diagnosis and significantly increased C-peptide values. A lower frequency of severe hypoglycemic episodes was observed among the children in the remission group, but only in boys and children younger than 10 years at diagnosis.

In the second part of this study, the following formula was elaborated: GVAA_{1c} (Glycemic Variability-Adjusted A_{1c}) = HbA_{1c} – 3 x p-normoglycemic values [2]. It predicts IDAA_{1c} values with a R2 of 0.71. With a threshold of 4.5, this alternative formula identifies the presence of remission, as defined by the IDAA_{1c}, with a sensitivity and specificity of 72.3% and 92%, respectively.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Many authors have already attempted to characterize the remission phase, allowing to outline some factors significantly associated with the occurrence of partial remission. In line with previous findings, this study points out the negative influence of ketoacidosis, younger age, and lower residual insulin secretion at diagnosis, these three factors being associated with reduced remission rates. However, the consequences of remission on the disease course remains unclear. Some of our results suggest that the occurrence of a remission at the onset of diabetes might be associated with lower rates of complications, even after the end of this period. However, studies with a longer follow-up are required to confirm and specify this hypothesis.

In order to propose a more objective and reproducible definition of remission by reducing the confounding factors influencing the IDAA_{1c}, this study elaborated the GVAA_{1c} as a valid alternative definition of partial remission in type 1 diabetes. This new formula identifies the presence of a remission in clinical routine and approaches the IDAA_{1c} values relying exclusively on routinely measured clinical parameters.

KEY WORDS

Type 1 diabetes, remission, glycemic variability

[1] P. Mortenson *et al.*, «New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes», *Diabetes Care*. 2009.

[2] N. Nielens *et al.*, «Integration of Routine Parameters of Glycemic Variability in a Simple Screening Method for Partial Remission in Children with Type 1 Diabetes», *J Diabetes Res*. 2018.

AFFILIATIONS

¹ Unité d'Endocrinologie pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc.

² Pôle Epidémiologie et Biostatistique, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain.